

omega -CARBOXY ARYL SUBSTITUTED DIPHENYL UREAS AS p38 KINASE INHIBITORS

Publication number: JP2002534468T

Publication date: 2002-10-15

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International:

C07D295/12; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/24;
A61K31/341; A61K31/40; A61K31/4035; A61K31/44;
A61K31/4439; A61K31/4453; A61K31/495;
A61K31/496; A61K31/535; A61K31/5375;
A61K31/5377; C07C275/36; C07D207/09; C07D209/46;
C07D209/48; C07D213/64; C07D213/75; C07D213/81;
C07D295/18; C07D307/14; C07D401/12; C07D295/00;
A61K31/17; A61K31/18; A61K31/21; A61K31/341;
A61K31/40; A61K31/403; A61K31/44; A61K31/4427;
A61K31/4453; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/535;
A61K31/5375; C07C275/00; C07D207/00; C07D209/00;
C07D213/00; C07D307/00; C07D401/00; (IPC1-7):
C07C275/36; C07D207/09; C07D209/46; C07D209/48;
C07D213/64; C07D213/75; C07D213/81; C07D307/14;
C07D401/12; A61K31/17; A61K31/4035; A61K31/44;
A61K31/495; A61K31/535; C07D295/12; C07D295/18

- european:

A61K31/17; A61K31/18; A61K31/24; A61K31/341;
A61K31/40; A61K31/4035; A61K31/44; A61K31/4439;
A61K31/4453; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5375;
A61K31/5377

Application number: JP20000593309T 20000113

Priority number(s): US19990115878P 19990113; US19990257265
19990225; US19990425229 19991022;
WO2000US00768 20000113

Also published as:

WO0041698 (A)
 EP1158985 (A1)
 EP1158985 (A0)
 CA2359244 (A)

[Report a data error](#)

Abstract not available for JP2002534468T

Abstract of corresponding document: **WO0041698**

This invention relates to the use of a group of aryl ureas in treating p38 mediated diseases, and pharmaceutical compositions for use in such therapy.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

X
書誌

X

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (JP)
 (12) 【公報種別】 公表特許公報 (A)
 (11) 【公表番号】 特表2002-534468 (P2002-534468A)
 (43) 【公表日】 平成14年10月15日 (2002.10.15)
 (54) 【発明の名称】 p38キナーゼ阻害剤としての ω -カルボキシアリール置換ジフェニル
尿素
 (51) 【国際特許分類第7版】

A61K 31/17
 31/4035
 31/44
 31/495
 31/535
 C07D295/12
 295/18
 // C07C275/36
 C07D207/09
 209/46
 209/48
 213/64
 213/75
 213/81
 307/14
 401/12

【F1】

A61K 31/17
 31/4035
 31/44
 31/495
 31/535
 C07D295/12 Z
 295/18 A
 C07C275/36
 C07D207/09
 209/46
 213/64
 213/75
 213/81
 307/14
 401/12
 209/48 Z

【審査請求】 未請求

【予備審査請求】 有

【全頁数】 165

(21) 【出願番号】 特願2000-593309 (P2000-593309)
 (86)(22) 【出願日】 平成12年1月13日 (2000.1.13)
 (85) 【翻訳文提出日】 平成13年7月10日 (2001.7.10)
 (86) 【国際出願番号】 PCT/US00/00768

(87) 【国際公開番号】 WO 00 / 41698
(87) 【国際公開日】 平成12年7月20日(2000.7.20)
(31) 【優先権主張番号】 60/115,878
(32) 【優先日】 平成11年1月13日(1999.1.13)
(33) 【優先権主張国】 米国(US)
(31) 【優先権主張番号】 09/257,265
(32) 【優先日】 平成11年2月25日(1999.2.25)
(33) 【優先権主張国】 米国(US)
(31) 【優先権主張番号】 09/425,229
(32) 【優先日】 平成11年10月22日(1999.10.22)
(33) 【優先権主張国】 米国(US)
(81) 【指定国】 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71) 【出願人】

【氏名又は名称】 バイエルコーポレイション

【氏名又は名称原語表記】 Bayer corporation

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 ペンシルヴェニア ピッツバーグ バイエルロード 100

【住所又は居所原語表記】 100 Bayer Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205, USA

(72) 【発明者】

【氏名】 リードル, バート

【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 D-42329、ブッパートール、フォンデルゴルツ
シュトラーセ 7

(72) 【発明者】

【氏名】 デュマ, ジャック

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06477、コネチカット、オレンジ、ビーチウッド
コード 821

(72) 【発明者】

【氏名】 キール, ウディ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06518、コネチカット、ハムデン、タングルウッド
ドライブ 101

(72) 【発明者】

【氏名】 ロワインガー , チモシー ピー

【住所又は居所】 兵庫県西宮市千歳町 5 - 7 No. 203

(72) 【発明者】

【氏名】 スコット , ウィリアム ジェイ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06437 , コネチカット、ギルフォード、サドルヒル
ドライブ 210

(72) 【発明者】

【氏名】 スミス , ロジャー エイ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06443 , コネチカット、マディソン、ウインターヒ
ルロード 65

(72) 【発明者】

【氏名】 ウッド , ジル イー

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06517 , コネチカット、ハムデン、ピックウィック
ロード 72

(72) 【発明者】

【氏名】 モナハン , メアリー・キャサリン

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06517 , コネチカット、ハムデン、パークアベニュー
— 134

(72) 【発明者】

【氏名】 ナテロ , レイナ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06518 , コネチカット、ハムデン、エッジカムスト
リート 113

(72) 【発明者】

【氏名】 レニック , ジョエル

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06460 , コネチカット、ミルフォード、ウォーレン
ストリート 11、ナンバー4

(72) 【発明者】

【氏名】 シルブリー , ロバート エヌ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06473 , コネチカット、ノースヘブン、マウントカ
ーメルアベニュー 1187

(74) 【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】 赤岡 迪夫

【テーマコード(参考)】

4C037

4C055

4C063

4C069

4C086

4C204

4C206

4H006

【F ターム(参考)】

4C037 CA12
 4C055 AA01 BA02 BA42 BA56 BB11 CA01 CA02 CA53 CB17 DA01 DA42 DB10
 4C063 AA01 BB08 CC12 DD04 EE01
 4C069 AA07 BA08
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC11 BC17 BC73 GA06 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 Z
 4C204 BB01 CB04 DB30 EB02 EB03 GB01
 4C206 AA01 AA02 AA03 HA30 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB26 ZB35 Z
 4H006 AA01 AA03 AB22

要約

(57) 【要約】

本発明は一群のアリール尿素のp 3 8 仲介疾病的治療における使用と、そのような療法に使用するための薬剤組成物に関する。

請求の範囲

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を投与することよりなる宿主内において p 3 8 によって仲介される疾病を処置する方法： 下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩： A - D - B (I)

式 I において、 D は - NH - C (O) - NH - であり；

A は式 - L - (M - L ¹) _q の炭素原子 4 0 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した 5 もしくは 6 員の環構造であり、 L ¹ は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、 M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、 q は 1 ~ 3 の整数であり、そして L および L ¹ の環構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリールか、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環構造を有する炭素原子 3 0 までのヘテロアリール基であり；

ここで L ¹ は - SO ₂ R _x , - C (O) R _x および - C (N R _y) R _z よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R _y は水素か、または任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり；

R _z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり；

R _x は R _z であるか、または N R _a R _b であり、ここで R _a および R _b は、 a) 独立に、水素

か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN, S, Oから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは $-OSi(R_f)_3$ で置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子30までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子24までの炭素系基であり、あるいはb) R_a および R_b は一所でN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3の5ないし7員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換されたN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3の置換5ないし7員複素環を形成し、あるいはc) R_a および R_b の一つは少なくとも5員の環状構造を形成するように基Lへ結合した $-C(O)-$, C_1-C_5 2価アルキレンまたは置換 C_1-C_5 2価アルキレンであって、置換 C_1-C_5 2価アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているかまたはL¹が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよびW_n (nは1~0)よりなる群から選ばれ、この場合めいめいのWは独立に $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, CHX^a- , CX^a_2- , $-S(CH_2)_m-$, または $-N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、(mは1~3およびX^aはハロゲンである)；そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは

- CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - NO₂, - OR⁷, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および - NR⁷C(O)OR⁷ よりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷ は上記定義のとおりである。

【請求項 2】

p 3 8 キナーゼによって仲介されるがん細胞増殖の処置のための請求項 1 の方法。

【請求項 3】

がん以外の疾病の処置のための請求項 1 の方法。

【請求項 4】

式 1 の化合物の投与によって処置される宿主内の症状は、リウマチ性関節炎、変形性関節症、敗血症関節炎、腫瘍転移、歯周病、角膜潰瘍化、蛋白尿、アテローム性動脈硬化プラックからの冠動脈血栓症、動脈瘤大動脈炎、産児制限、ジストロフィー表皮剥離水疱、外傷性関節傷害後の退化的軟骨損失、MMP 活性により仲介される骨減少症、温度下頸骨関節病、または神経系の脱離病である請求項 1 の方法。

【請求項 5】

式 1 の化合物の投与によって処置される宿主内の疾状は、リウマチ熱、骨再吸収、閉経後骨粗鬆症、敗血症、グラム陰性敗血症、敗血症ショック、エンドトキシンショック、毒性ショック症候群、全身性炎症応答症候群、炎症性腸病（クロhn病および潰瘍性大腸炎）、ジャリッシュヘルクスハイマー反応、喘息、成人呼吸器窮迫症候群、急性肺線維病、肺サルコイドーシス、アレルギー性呼吸器病、ケイ肺症、炭鉱労働者塵肺症、肺胞傷害、肝不全、急性炎症期肺臓病、重症アルコール性肝炎、マラリヤ（*Plasmodium falciparum* マラリアおよび脳性マラリア）、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）、うつ血性心不全、心臓病後損傷、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、急性脳炎、脳傷害、多発性硬化症（多発性硬化症における脱髓および希突起膠細胞損失）進行がん、リンパ悪性腫瘍、肺炎、感染、炎症およびがんにおける不良創傷治癒、骨髄形成異常症候群、全身エリマトーデス、胆汁性肝硬変、腸壊死、乾癬、放射線障害、モノクローナル抗体投与後の毒性、ホスト対グラフト反応（虚血灌流障害および腎臓、肝臓・心臓および皮膚の同種移植拒絶）、肺同種移植拒絶（閉塞性気管支炎）または全股関節置換による合併症である請求項 1 の方法。

【請求項 6】

式 1 の化合物の投与によって処置される宿主内の症状は、結核、消化性潰瘍病中のヘリコバクター・ピロリ感染、トリパノソーマ・クルージ感染から生ずるチャガ病、大腸菌感染から生ずるシガ様トキシンの影響、スタフィロコッカス感染から生ずるエンテロトキシン A の影響、髄膜炎菌感染、および *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、タイラー脳脊髄炎ウイルスおよびヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染からなる群から選ばれ感染

病である請求項 1 の方法。

【請求項 7】

Mは、-O-，-S-，-N(R⁷)-，-(CH₂)_m-，-C(O)-，-CH(OH)-，-(CH₂)_mO-，-(CH₂)_mS-，-(CH₂)_mN(R⁷)-，-O(CH₂)_m-，-CHX^a-，-CX^a₂-，-S(CH₂)_m-および-N(R⁷)(CH₂)_m-からなる群から選ばれた1以上のブリッジであり、mは1～3、X^aはハロゲンである請求項 1 の方法。

【請求項 8】

前記環状基L¹はフェニル、ピリジルまたはピリミジルである請求項 7 の方法。

【請求項 9】

L¹は-C(O)R_xまたは-SO₂R_xで置換されており、R_xはNR_aR_bである請求項 1 の方法。

【請求項 10】

下記式Iは化合物またはその薬学的に許容し得る塩を投与することよりなる宿主内においてp 38 によって仲介される疾病を処置する方法： A - D - B (I)

式Iにおいて、Dは-NH-C(O)-NH-であり；

Aは式-L-(M-L¹)_qの炭素原子40までの置換分であって、ここでLはDへ直接結合した6員アリール基または6員ヘテロアリール基であり、L¹は少なくとも5員の置換環状基を含み、Mは少なくとも1原子を有するブリッジ基であり、qは1～3の整数である。そしてLおよびL¹の各環状構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の0～4員を含有し；

Bは置換もしくは未置換の三環までのアリール、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の0～4員を含有するDへ直結した少なくとも6員環状構造を有するn炭素原子30までのヘテロアリール基であり；

ここでL¹は-SO₂R_x，-C(O)R_xおよび-C(NR_y)R_zよりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_yは水素か、または任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子24までの炭素系基であり；

R_zは水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子30までの炭素系基であり；

R_xはR_zであるか、またはNR_aR_bであり、ここでR_aおよびR_bは、a)独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN、S、Oから選ばれたヘテロ原

子を含有しそして任意にハロゲンまたは $-OSi(R_f)_3$ で置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子30までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子24までの炭素系基であり、あるいはb) R_a および R_b は一所でN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3の5ないし7員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基で置換されたN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3の置換5ないし7員複素環を形成し、あるいはc) R_a および R_b の一つは少なくとも5員の環状構造を形成するように基Lへ結合した $-C(O)-$, C_1-C_5 2価アルキレンまたは置換 C_1-C_5 2価アルキレンであって、置換 C_1-C_5 2価アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているかまたは L^1 が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび W_n (nは1~3)よりなる群から選ばれ、この場合めいめいのWは独立に $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各 R^7 はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, CHX^a- , CX^a_2- , $-S(CH_2)_m-$, または $-N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、(mは1~3および X^a はハロゲンである)；そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意に Z_{n1} によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは

- CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - NO₂, - OR⁷, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および - NR⁷C(O)OR⁷ よりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷ は上記定義のとおりであり、ここで M は - O - , - S - , - N(R⁷) - , - (CH₂)_m - , - C(O) - , - CH(OH) - , - (CH₂)_mO - , - (CH₂)_mS - , - (CH₂)_mN(R⁷) - , - O(CH₂) - , - CHX^a - CX^a - , - S(CH₂)_m - および - N(R⁷)(CH₂)_m - よりなる群から選ばれた 1 以上のブリッジ基であり、ここで m = 1 ~ 3, X^a はハロゲンである。

【請求項 11】

下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を投与することよりなる宿主内において p 38 によって仲介される疾病を処置する方法： A - D - B (I)

式 I において、 D は - NH - C(O) - NH - であり；

A は式 - L - (M - L¹)_q の炭素数 4 0 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した置換もしくは未置換のフェニル基またはペリトニアル基であり、 L¹ は置換フェニル、ブリトニル、またはビリミジニルを含み、 M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、 q は 1 ~ 3 の整数であり；

B は D へ直結した置換もしくは未置換のフェニルまたはピリジニル基であり；

ここで L¹ は - SO₂R_x, - C(O)R_x および - C(NR_y)R_z よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_y は水素か、または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり；

R_z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれた炭素原子 3 0 までの炭素系基であり；

R_x は R_z であるか、または NR_aR_b であり、ここで R_a および R_b は、 a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S, O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは - OSi(R_f)₃ で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキ

シおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2~4までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子2~4までの炭素系基であり、あるいはb) R_a および R_b は一所でN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3の5ないし7員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2~4までの炭素系置換基で置換されたN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3の置換5ないし7員複素環を形成し、あるいはc) R_a および R_b の一つは少なくとも5員の環状構造を形成するように基Lへ結合した- $C(O)$ -, C_1 - C_5 2価アルキレンまたは置換 C_1 - C_5 2価アルキレンであって、置換 C_1 - C_5 2価アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2~4までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているかまたはL¹が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよびW_n (nは1~0)よりなる群から選ばれ、この場合めいめいのWは独立に- CN , - CO_2R^7 , - $C(O)NR^7R^7$, - $C(O)R^7$, - NO_2 , - OR^7 , - SR^7 , - NR^7R^7 , - $NR^7C(O)OR^7$, - $NR^7C(O)R^7$, - $Q-Ar$ 、および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして- CN , - CO_2R^7 , - $C(O)R^7$, - $C(O)NR^7R^7$, - OR^7 , - SR^7 , - NR^7R^7 , - NO_2 , - $NR^7C(O)R^7$, - $NR^7C(O)OR^7$ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子2~4までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2~4までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは- $O-$, - $S-$, - $N(R^7)-$, - $(CH_2)_m-$, - $C(O)-$, - $CH(OH)-$, - $(CH_2)_mO-$, - $(CH_2)_mS-$, - $(CH_2)_mN(R^7)-$, - $O(CH_2)_m-$, CHX^a- , - CX^a_2- , - $S(CH_2)_m-$ 、または- $N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、(mは1~3およびX^aはハロゲンである)；そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは- CN , - CO_2R^7 , - $C(O)R^7$, - $C(O)NR^7R^7$, - NO_2 , - OR^7 , - NR^7R^7 , - $NR^7C(O)OR^7$, - $NR^7C(O)R^7$ および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に- CN , - CO_2R^7 , - $C(O)R^7$, - C

(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷および-NR⁷C(O)OR⁷よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷は上記定義のとおりであり；ここでMは-O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-,-C(O)-,-CH(OH)-,-(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-,-O(CH₂)-,-CHX^a-CX^a-,-S(CH₂)_m-および-N(R⁷)(CH₂)_m-よりなる群から選ばれた1以上のブリッジ基であり、ここでm=1~3,X^aはハロゲンである。

【請求項12】

3-t-ブチルフェニル尿素類：N-(3-t-ブチルフェニル)-N'-(4-(3-(N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル尿素、およびN-(3-t-ブチルフェニル)-N'-(4-(4-アセチルフェノキシ)フェニル尿素；
 5-t-ブチル-2-メトキシフェニル尿素類：N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)尿素、N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル尿素、N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(4-メトキシ-3-(N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)尿素、およびN-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(3-N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)尿素；
 2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルチオ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、およびN-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3'-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素；
 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-カルバモイル-4-

- ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類： N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (2 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 および N - (4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - (3 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素； および 2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類： N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 および N - (2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、 からなる群から選ばれた化合物を投与することを含む p 38 キナーゼによって仲介されるがん以外の疾病を処置する方法。

【請求項 13】

p 38 によって仲介される疾病を処置するために有効な量の下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる、宿主内で p 38 によって仲介される疾病を処置するための薬剤組成物： A - D - B (I)

式 I において、 D は - NH - C (O) - NH - であり；

A は式 - L - (M - L¹)_q の炭素原子 40 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した 5 もしくは 6 員の環構造であり、 L¹ は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、 M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、 q は 1 ~ 3 の整数であり、そして L および L¹ の環構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリールか、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環構造を有する炭素原子 30 までのヘテロアリール基であり；

ここで L¹ は - SO₂ R_x , - C (O) R_x および - C (NR_y) R_z よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_y は水素か、または任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意

にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 2 4までの炭素系基であり；

R_z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0までの炭素系基であり；

R_x は R_z であるか、または NR_aR_b であり、ここで R_a および R_b は、 a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S, O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは $-OSi(R_f)_3$ で置換された炭素原子 2 4までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4までの炭素系基であり、あるいは b) R_a および R_b は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c) R_a および R_b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した $-C(O)-$, C_1-C_5 2 値アルキレンまたは置換 C_1-C_5 2 値アルキレンであって、置換 C_1-C_5 2 値アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは L¹ が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび W_n (n は 1 ~ 0) よりなる群から選ばれ、

この場合めいめいの W は独立に $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で任意に置換された炭素原子 2 4までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各 R^7 は H または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4までの炭素系基から独立に選ばれ、ここで Q は $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH$

C_2)_m - , - C(O) - , - CH(OH) - , - (CH₂)_mO - , - (CH₂)_mS - , - (CH₂)_mN(R⁷) - , - O(CH₂)_m - , CHX^a - , CX^a₂ - , - S(CH₂)_m - , または - N(R⁷)(CH₂)_m - であり、(mは1~3およびX^aはハロゲンである)；そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - NO₂, - OR⁷, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)R⁷および - NR⁷C(O)OR⁷よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷は上記定義のとおりである。

【請求項14】

R_yは水素、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、ヘテロ原子0~3を有するC_{3~10}シクロアルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{1~10}アルケノイル、C_{6~12}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC_{3~12}ヘテロアリール、C_{7~24}アラルキル、C_{7~24}アルカリール、置換C_{1~10}アルキル、置換C_{1~10}アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC_{3~10}シクロアルキル、置換C_{6~14}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換C_{3~12}ヘテロアリール、置換C_{7~24}アルカリール、またはC_{7~24}置換アラルキルであり、R_yが置換されている場合それはペルハロまでハロゲンで置換されており；

R_zは、水素、C_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するシクロアルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{1~10}アルケノイル、C_{6~12}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC_{3~12}ヘテロアリール、C_{7~24}アラルキル、C_{7~24}アルカリール、置換C_{1~10}アルキル、置換C_{1~10}アルコキシ、置換C_{6~14}アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換C_{3~10}シクロアルキル、S, NおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換C_{3~12}ヘテロアリール、置換C_{7~24}アルカリール、または置換C_{7~24}アラルキルであり、R_zが置換されている場合それはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、C_{1~10}アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC_{3~12}シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するヘテロアリール、C_{1~10}アルコキシ、置換C_{6~14}アリール、ペル

ハロアルキルまでのC₁₋₁₀ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでのC₆₋₁₂ハロ置換アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するペルハロシクロアルキルまでのC₃₋₁₂ハロ置換シクロアルキル、O, NおよびSから選ばれたヘテロ原子1~3を有するペルハロヘテロアリールまでのC₃₋₁₂ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換C₇₋₂₄アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換C₇₋₂₄アルカリール、および-C(O)R_gによって置換されており；

R_aおよびR_bは、a)独立に水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₆₋₁₂アリール、O, NおよびSから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC₃₋₁₂ヘテロアリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC₃₋₁₂シクロアルキル、C₇₋₂₄アラルキル、C₇₋₂₄アルカリール、置換C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換C₃₋₁₀シクロアルキル、置換C₆₋₁₂アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換C₃₋₁₂ヘテロアリール、置換C₇₋₂₄アラルキル、置換C₇₋₂₄アルカリールであって、R_aおよびR_bが置換された基である場合はそれらはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₁₀アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC₃₋₁₂シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC₃₋₁₂ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、ペルハロアルキルまでのC₁₋₆ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでのC₆₋₁₂ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC₃₋₁₂ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC₃₋₁₂ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換C₇₋₂₄アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換C₇₋₂₄アルカリール、および-C(O)R_gか、または-O-Si(R_f)₃によって置換されており、ここでR_fは水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₂アリール、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC₃₋₁₂ヘテロアリール、置換C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルコキシ、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換C₃₋₁₂ヘテロアリール、置換C₆₋₁₂アリール、および置換C₇₋₂₄アルカリールであり、R_fが置換されている基である場合はそれはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₁₀アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC₃₋₁₂シクロアルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC₃₋₁₂ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₂₄アルカリール、

C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルキルまでの C_{1-6} ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでの C_{6-12} ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでの N, S および O から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-12} ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでの N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよび - C(O)R_g で置換されており；または b) R_a および R_b は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する 5 ないし 7 員複素環構造を形成するか、またはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、O, S および N から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-12} シクロアルキル、N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルキルまでのハロ置換 C_{1-6} アルキル、ペルハロアリールまでのハロ置換 C_{6-12} アリール、ペルハロシクロアルキルまでの N, S および O から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-12} シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでの N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有するハロ置換 C_{3-12} ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよび - C(O)R_g よりなる群から選ばれた置換基を有する N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 5 ないし 7 員複素環構造を形成し、または c) R_a または R_b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した C_{1-5} 2 値アルキレン基かまたは C_{1-5} 2 値アルキレン基であって、置換 C_{1-5} 2 値アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、O, S および N から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-12} シクロアルキル、N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルキルまでの C_{1-6} ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでの C_{6-12} ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでの N, S および O から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-12} ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでの N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 C_{7-24} アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよび C(O)R_g よりなる群から選ばれ；

R_g は C_{1-10} アルキル、- CN, - CO₂R_d, - OR_d, - SR_d, - NO₂, - C(O)R_e, - NR_dR_e, - NR_dC(O)OR_e - NR_dC(O)OR_e および - NR_dC(O)

R_e であつて、 R_d および R_e は独立に水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-12} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 C_{7-24} アラルキル、 C_{7-24} アルカリール、ペルハロ置換までの C_{1-10} アルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-10} シクロアルキル、ペルハロ置換までの C_{6-14} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-12} ヘテロアリール、ペルハロ置換アルカリールまでのハロ置換 C_{7-24} アルカリールおよびペルハロ置換までの C_{7-24} アラルキルよりなる群から選ばれ；

W は独立に - CN 、- CO_2R^7 、- $C(O)R^7R^7$ 、- $C(O)R^7$ 、- NO_2 、- OR^7 、- SR^7 、- NR^7R^7 、- $NR^7C(O)OR^7$ 、- $NR^7C(O)R^7$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 S および N から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-24} アルカリール、 O 、 S および N から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-12} ヘテロアリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{4-23} アルキルヘテロアリール、置換 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルコキシ、置換 C_{2-10} アルケニル、置換 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する置換 C_{3-10} シクロアルキル、置換 C_{6-12} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 C_{3-12} ヘテロアリール、置換 C_{7-24} アラルキル、置換 C_{7-24} アルカリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 C_{4-23} アルキルヘテロアリールおよび - QAr よりなる群から選ばれ；

R^7 は独立に H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルケノイル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{3-13} ヘテロアリール、 C_{7-14} アルカリール、 C_{7-24} アラルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C_{4-23} アルキルヘテロアリール、ペルハロ置換までの C_{1-10} アルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-10} シクロアルキル、 O 、 N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有するペルハロ置換までの C_{3-13} ヘテロアリール、ペルハロ置換までの C_{6-14} アリール、ペルハロ置換までの C_{7-24} アラルキル、ペルハロ置換までの C_{7-24} アルカリールおよびペルハロ置換までの C_{4-23} アルキルヘテロアリールよりなる群から選ばれ；

各Zは独立に - C N , - CO₂ R⁷ , - C (O) R⁷ , - C (O) NR⁷ R⁷ , - NO₂ , - OR⁷ , - SR⁷ , - NR⁷ R⁷ , NR⁷ C (O) OR⁷ , - NR⁷ C (O) R⁷ , C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ、C₂₋₁₀ アルケニル、C₁₋₁₀ アルケノイル、O , N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、O , N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C₃₋₁₃ ヘテロアリール、C₇₋₂₄ アルカリール、C₇₋₂₄ アラルキル、O , N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する C₄₋₂₃ アルキルヘテロアリール、置換 C₁₋₁₀ アルキル、置換 C₁₋₁₀ アルコキシ、置換 C₂₋₁₀ アルケニル、置換 C₁₋₁₀ アルケノイル、O , N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する C₃₋₁₀ シクロアルキル、置換 C₆₋₁₂ アリール、置換 C₇₋₂₄ アルカリール、置換 C₇₋₂₄ アラルキル、O , N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換 C₄₋₂₃ アルキルヘテロアリールよりなる群から選ばれ、もし Z が置換された基である場合は - C N , - CO₂ R⁷ , - COR⁷ , - C (O) NR⁷ R⁷ , - OR⁷ , - SR⁷ , - NO₂ , - NR⁷ R⁷ , - NR⁷ C (O) OR⁷ および - NR⁷ C (O) OR⁷ よりなる群から選ばれる、請求項 13 の薬剤組成物。

【請求項 15】

Mは - O - , - S - , - N (R⁷) - , - (CH₂)_m - , - C (O) - , - CH (OH) - , - (CH₂)_m O - , - (CH₂)_m S - , - (CH₂)_m N (R⁷) - , - O (CH₂)_m - , - CH X^a - , - CX^a₂ - , - S (CH₂)_m - および - N (R⁷) (CH₂)_m - からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、m は 1 ~ 3 , X^a はハロゲン、R⁷ 前記定義のとおりである請求項 13 の薬剤組成物。

【請求項 16】

D へ直結した環状構造 B および L はオルト位置が - OH によって置換されていない請求項 13 の薬剤組成物。

【請求項 17】

D へ直結した環状構造 B および L はオルト位置がイオン化し得る水素および 10 以下の pKa を有する基によって置換されていない請求項 13 の薬剤組成物。

【請求項 18】

式 I の B は、置換または未置換の 6 員アリール基または 6 員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオンからなる群から選ばれた 1 ~ 4 員を有し、ヘテロアリール基の残余は炭素である請求項 13 の薬剤組成物。

【請求項 19】

式 I の B は、未置換フェニル基、未置換ピリジル基、未置換ピリミジニル基、ハロゲンおよび W_n (W および n は請求項 13 の定義に同じ) よりなる群から選ばれた置換基で置換

されたフェニル基、ハロゲンおよび W_n (W および n は請求項13の定義に同じ)よりなる群から選ばれた置換基で置換されたピリミジニル基、またはハロゲンおよび W_n (W および n は請求項13の定義に同じ)よりなる群から選ばれた置換により置換されたピリジル基である請求項13の医薬組成物。

【請求項20】

D へ直結した6員環構造 L は、置換もしくは未置換の6員環アリールまたは置換もしくは未置換の6員環ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは窒素、酸素およびイオウから選ばれたヘテロ原子1~4員と残余の炭素原子を有し、置換はハロゲンおよび W_n (W および n は請求項13の定義に同じ)からなる群から選ばれた一以上の置換基である請求項13の薬剤組成物。

【請求項21】

D へ直結した6員環構造 L は、置換フェニル、未置換フェニル、置換ピリミジニル、未置換ピリミジニル、置換ピリジルまたは未置換ピリジルである請求項13の薬剤組成物。

【請求項22】

前記置換環状基 L^1 は5または6員環のアリール基またはヘテロアリール基を含み、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオウからなるヘテロ原子の群から選ばれた1ないし4員を含んでいる請求項13の薬剤組成物。

【請求項23】

前記置換環状基 L^1 はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、 M は、-O-、-S-、-N(R^7)-、-(CH_2)_m-、-C(O)-、-CH(OH)-、-(CH_2)_mO-、-(CH_2)_mS-、-(CH_2)_mN(R^7)-、-O(CH_2)_m-、-CHX^a-、-CX^a₂-、-S(CH_2)_m-および-N(R^7)(CH_2)_m-からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、ここで m は1~3、 X^a はハロゲン、 R^7 は水素または任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子2~4までの炭素系基である請求項13の薬剤組成物。

【請求項24】

L^1 は、 C_{1-10} アルキル、ペルハロ置換までの C_{1-10} アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、 C_{1-10} アルコキシおよびペルハロ置換までの C_{1-10} アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に1ないし3回置換されている請求項13の薬剤組成物。

【請求項25】

L^1 は-C(O) R_x によって置換されている請求項13の薬剤組成物。

【請求項26】

L^1 は-C(O) R_x または-SO₂ R_x によって置換され、ここで R_x はNR_aR_bである請求項13の薬剤組成物。

【請求項27】

p 3 8 によって仲介される疾病を処置するために有効な量の下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる、宿主内で p 3 8 によって仲介される疾病を処置するための薬剤組成物： A - D - B (I)

式 I において、 D は - NH - C (O) - NH - であり；

A は式 - L - (M - L¹)_q の炭素原子 4 0 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した 6 員アリール基または 6 員ヘテロアリール基であり、 L¹ は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、 M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、 q は 1 ~ 3 の整数である。そして L および L¹ の各環状構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリール、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環状構造を有するん炭素原子 3 0 までのヘテロアリール基であり；

ここで L¹ は - SO₂ R_x 、 - C (O) R_x および - C (NR_y) R_z よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_y は水素か、または任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり；

R_z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり；

R_x は R_z であるか、または NR_a R_b であり、ここで R_a および R_b は、 a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S , O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは - OSi (R_f)₃ で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4 までの炭素系基であり、あるいは b) R_a および R_b は一所で N , S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N , S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c) R_a および R_b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した - C (O) - , C₁ - C₅ 2 値アルキレンまたは置換 C₁ - C₅ 2 値アルキレンであって、置換 C₁ - C₅ 2 値アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素

原子24までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているかまたはL¹が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよびW_n（nは1～3）よりなる群から選ばれ、この場合めいめいのWは独立に-CN, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)R⁷, -NO₂, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷, -Q-Ar, および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして-CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁷, -NO₂, -NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは-O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, CHX^a-, CX^a₂-, -S(CH₂)_m-，または-N(R⁷)(CH₂)_m-であり、(mは1～3およびX^aはハロゲンである)；そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0～2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは-CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NO₂, -OR⁷, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)OR⁷, -NR⁷C(O)R⁷および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に-CN, -CO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷および-NR⁷C(O)OR⁷よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷は上記定義のとおりであり、ここでMは-O-, -S-, -N(R⁷)-, -(CH₂)_m-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH₂)_mO-, -(CH₂)_mS-, -(CH₂)_mN(R⁷)-, -O(CH₂)_m-, -CHX^a-, CX^a₂-, -S(CH₂)_m-および-N(R⁷)(CH₂)_m-よりなる群から選ばれた1以上のブリッジ基であり、ここでm=1～3, X^aはハロゲンである。

【請求項28】

p38によって仲介される疾病を処置するために有効な量の下記式Iの化合物またはその

薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる、宿主内で p 3 8 によって仲介される疾病を処置するための薬剤組成物： A - D - B (1)

式 1 において、 D は - N H - C (O) - N H - であり；

A は式 - L - (M - L ¹) _q の炭素数 40 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した置換もしくは未置換のフェニル基またはペリトニアル基であり、 L ¹ は置換フェニル、ブリトニル、またはピリミジニルを含み、 M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、 q は 1 ~ 3 の整数であり；

B は D へ直結した置換もしくは未置換のフェニルまたはピリジニル基であり；

ここで L ¹ は - S O ₂ R _x 、 - C (O) R _x および - C (N R _y) R _z よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R _y は水素か、または任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子 24 までの炭素系基であり；

R _z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された任意に N 、 S および O から選ばれた炭素原子 30 までの炭素系基であり；

R _x は R _z であるか、または N R _a R _b であり、ここで R _a および R _b は、 a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N 、 S 、 O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは - O S i (R _f) ₃ で置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 30 までの炭素系基であり、ここで R _f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 24 までの炭素系基であり、あるいは b) R _a および R _b は一所で N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c) R _a および R _b の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した - C (O) - 、 C ₁ - C ₅ 2 値アルキレンまたは置換 C ₁ - C ₅ 2 値アルキレンであって、置換 C ₁ - C ₅ 2 値アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N 、 S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、 L が置換されているかまたは L ¹ が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび W _n (n は 1 ~ 0) よりなる群から選ばれ、

この場合めいめいのWは独立に - CN, - CO₂R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - C(O)R⁷, - NO₂, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷, - Q-Ar, および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷R⁷, - NO₂, - NR⁷C(O)R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは - O-, - S-, - N(R⁷)-, - (CH₂)_m- , - C(O)-, - CH(OH)-, - (CH₂)_mO-, - (CH₂)_mS-, - (CH₂)_mN(R⁷)-, - O(CH₂)_m- , CHX^a- , - CX^a₂- , - S(CH₂)_m- , または - N(R⁷)(CH₂)_m- であり、(mは1~3およびX^aはハロゲンである) ; そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ_{n1}によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - NO₂, - OR⁷, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)R⁷および - NR⁷C(O)OR⁷よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷は上記定義のとおりであり；ここでMは - O-, - S-, - N(R⁷)-, - (CH₂)_m- , - C(O)-, - CH(OH)-, - (CH₂)_mO-, - (CH₂)_mS-, - (CH₂)_mN(R⁷)-, - O(CH₂)_m- , - CHX^a- , - CX^a₂- , - S(CH₂)_m- および - N(R⁷)(CH₂)_m- によりなる群から選ばれた1以上のブリッジ基であり、ここでm=1~3, X^aはハロゲンである。

【請求項29】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置が - OHによって置換されていない請求項27の薬剤組成物。

【請求項30】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置がイオン化可能な水素および10以下の

pK_a を有する基によって置換されていない請求項 2 7 の薬剤組成物。

【請求項 3 1】

D へ直結する環構造 B および L はそのオルト位置が - OH によって置換されていない請求項 2 8 の薬剤組成物。

【請求項 3 2】

D へ直結する環構造 B および L はそのオルト位置がイオン化可能な水素および 10 以下の pK_a を有する基によって置換されていない請求項 2 8 の薬剤組成物。

【請求項 3 3】

L¹ は C (O) R_x または - SO₂ R_x によって置換され、R_x は NR_a R_b である請求項 2 7 の薬剤組成物。

【請求項 3 4】

L¹ は C (O) R_x または - SO₂ R_x によって置換され、R_x は NR_a R_b である請求項 2 8 の薬剤組成物。

【請求項 3 5】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸 (トシリ酸) 、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式 1 の化合物の薬学的に許容し得る塩を含有する請求項 1 3 の薬剤組成物。

【請求項 3 6】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸 (トシリ酸) 、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式 1 の化合物の薬学的に許容し得る塩を含有する請求項 2 7 の薬剤組成物。

【請求項 3 7】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸 (トシリ酸) 、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および b)

アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式1の化合物の薬学的に許容し得る塩を含有する請求項28の薬剤組成物。

【請求項38】

3-t-ブチルフェニル尿素類：N-(3-t-ブチルフェニル)-N'-(4-(3-(N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル尿素、およびN-(3-t-ブチルフェニル)-N'-(4-(4-アセチルフェノキシ)フェニル尿素；

5-t-ブチル-2-メトキシフェニル尿素類：N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)尿素、N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル尿素、N-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(4-メトキシ-3-(N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)尿素、およびN-(5-t-ブチル-2-メトキシフェニル)-N'-(4-(3-N-メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)尿素；

2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルチオ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、およびN-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3'-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素；

4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素；

4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿

素、N-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-N'-(3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-N'-(2-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、およびN-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-N'-(3-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素；および2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、およびN-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、からなる群から選ばれた化合物を含有する、宿主内においてp38によって仲介される疾病を処理するための薬剤組成物。

詳細な説明

【発明の詳細な説明】

【0001】

【本発明の分野】

本発明は、サイトカイン仲介病およびタンパク分解酵素仲介病の処置におけるアリール尿素のグループの使用と、そのような療法に使用するための薬剤組成物に関する。

【0002】

【本発明の背景】

リウマチ性関節炎の進行にとって決定的なエフェクターの二つのクラスは、プロ炎症性サイトカインと組織分解プロテアーゼである。最近これらエフェクター分子をコードする構造遺伝子の転写および翻訳をコントロールする道具であるキナーゼのファミリーが記載された。

【0003】

オトゲン活性化タンパク(MAP)キナーゼファミリーは、成長因子(EGFのような)およびホルボールエステル(ERK)によって活性させるか、またはIL-1, TNF α もしくはストレス(p38, JNK)によって活性化されるプロリン指向セリンノスレオニンキナーゼのシリーズから成り立っている。MAPキナーゼはサイトカイン生産の転写コントロールに関する種々の転写因子およびタンパクの活性化に責任を持っている。サイトカイン合成の調節に関する一対の新規なタンパクキナーゼが最近スミスクラインビーチャムのグループによって記載された(Le et al. Nature 1994, 372, 739)。これらの酵素はCSAID(サイトカイン抑制抗炎症薬物)とSKBによって命名された化合物のクラスに対して結合するそれらの親和性に基いて単離された。C

S A I Dである双環ピリジニルイミダゾールはインビトロおよびインビボの両方でサイトカイン阻害活性を持っていることが示された。単離された酵素C S B P - 1および- 2 (C S A I D結合タンパク 1および2)がクローニングされ、発現された。C S B P - 2 , p 3 8に対するネズミ同族体も報告された (H a n e t a l . S c i e n c e 1 9 9 4 , 2 6 5 , 8 0 8)。初期の研究はC S A I Dはサイトカイン生合成の間m R N A 翻訳イベントを妨害することによって機能することを示唆した。p 3 8の阻害はインビトロおよびインビボにおいてサイトカイン生産 (例えばT N F α , I L - 1 , I L - 6 , I L - 8) およびタンパク分解酵素生産 (例えばM M P - 1 , M M P - 2) の両方を阻害することを示した。

【0004】

臨床研究は、T N F α 生産および / またはシグナリングをリウマチ性関節炎を含む多数の疾患へリンクさせた (M a i n i , J . R o y a l C o l l . P h y s i c i a n s L o n d o n 1 9 9 6 , 3 0 , 3 4 4)。加えてT N F α の過剰レベルは、急性リウマチ熱 (Y e g i n e t a l . L a n c e t 1 9 9 7 , 3 4 9 , 1 7 0)、骨再吸収 (P a c i f i c i e t a l . J . C l i n . E n d o c r i n o l . M e t a b o l . 1 9 9 7 , 8 2 , 2 9)、閉経後骨粗しょう症 (P a c i f i c i e t a l . J . B o n e M i n e r a l R e s . 1 9 9 6 , 1 1 , 1 0 4 3)、敗血症 (B l a c k w e l l e t a l . B r . J . A n a e t h . 1 9 9 6 , 7 7 , 1 1 0)、グラム陰性敗血症 (D e b e t s e t a l . P r o g . C l i n . B i o l . R e s . 1 9 8 9 , 3 0 8 , 4 6 3)、敗血症ショック (T r a c e y e t a l . N a t u r e 1 9 8 7 , 3 3 0 , 6 6 2 ; G i r a r d i n e t a l . N e w E n g l a n d J . M e d . 1 9 8 8 , 3 1 9 , 3 8 7)、エンドトキシンショック (B e u t l e r e t a l . S c i e n c e 1 9 8 5 , 2 2 9 , 8 6 9 ; A s h k e n a s i e t a l . P r o c . N a t ' l . A c a d . S c i . U S A 1 9 9 1 , 8 8 , 1 0 5 3 5)、毒性ショック症候群 (S a h a e t a l . J . I m m u n o l . 1 9 9 6 , 1 5 7 , 3 8 6 9 ; L i n a e t a l . F E M S I m m u n o l . M e d . M i c r o b i o l . 1 9 9 6 , 1 3 , 8 1)、全身炎症応答症候群 (A n o n , C r i t . C a r e M e d . 1 9 9 2 , 2 0 , 8 6 4)、炎症性腸病 (S t o k k e r s e t a l . J . I n f f a m m . 1 9 9 5 - 6 , 4 7 , 9 7)、(クローン病 (v a n D e v e n t e r e t a l . A l i m e n t . P h a r m a c o l . T h e r a p e u . 1 9 9 6 , 1 0 (S u p p l . 2) , 1 0 7 ; v a n D e v e n t e r e t a l . G a s t r o e n t e r o l o g y 1 9 9 5 , 1 0 9 , 1 2 9)、および潰瘍性大腸炎 (M a s u d a e t a l . J . C l i n . L a b . I m m u n o l . 1 9 9 5 , 4 6 , 1 1 1)を含む)、J a r i s c h - H e r x h e i m e r 反応 (F e k e d e e t a l . N e w E n g l a n d J . M e d . 1 9 9 6 , 3 3 5 , 3 1 1)、ぜん息 (A m r a n i e t a l . R e v . M a l a d . R e s p i r . 1 9 9 6 , 1 1 3 , 5 3 9)、成人呼吸窮迫症候群 (R o t e n e t a l . A m . R e v . R e s p i r . D i s . 1 9 9 1 , 1 4 3 , 5 9 0 ; S u t e r e t a l . A m . R e v . R e s p i r . D i s . 1 9 9 2 , 1 4 5 , 1 0 1 6)、急性肺線維症 (P a n e t a l . P a t h o l . I n t . 1 9 9 6 , 4 6 , 9 1)、肺サルコイド-シス (I s h i o k a e t a l . S a r c o i d o s i s V a s c u l i t i s D i f f u s e L u n g D i s . 1 9 9 6 , 1 3 , 1 3)

9), アレルギー性呼吸器病 (Casale et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996, 15, 35), ケイ肺症 (Gossart et al. J. Immunol. 1996, 156, 1540; Vanhee et al. Eur. Respir. J. 1995, 8, 834), 炭鉱労働者塵肺症 (Borm et al. Am. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 1589), 肺胞傷害 (Horinouchi et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996, 14, 1044), 肝不全 (Gantner et al. J. Pharmacol. Exp. Therap. 1997, 280, 53), 急性炎症の間の肝臓病 (Kime et al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 1402), 重症アルコール性肝炎 (Bird et al. Ann. Intern. Med. 1990, 112, 917), マラリア (Grau et al. Immunol. Rev. 1989, 112, 49; Taverne et al. Parasttol. Today 1996, 12, 290), *Plasmodium falciparum* マラリア (Perlmann et al. Infect. Immun. 1997, 65, 116) および脳マラリア (Rudin et al. Am. J. Pathol. 1997, 150, 257), 非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM; Stephens et al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 971; Ofei et al. Diabetes 1996, 45, 881), うつ血性心不全 (Doyama et al. Int. J. Cardiol. 1996, 54, 217; McMurray et al. Br. Heart J. 1991, 66, 356), 心臓病後損傷 (Malkiel et al. Mol. Med. Today 1996, 2, 336), アテローム性動脈硬化症 (Parums et al. J. Pathol. 1996, 179, A46), アルツハイマー病 (Fagarasan et al. Brain Res. 1996, 723, 231; Aisen et al. Gerontology 1997, 43, 143), 急性脳炎 (Ichiyama et al. J. Neural. 1996, 234, 457), 脳傷害 (Cannon et al. Crit. Care Med. 1992, 20, 1414; Hansbrogh et al. Surg. Clin. N. Am. 1987, 67, 69; Marano et al. Surg. Gynecol. Obstetr. 1990, 170, 32), 多発性硬化症 (M. S.; Coyle. Adv. Neuroimmunol. 1996, 6, 143), Matusevicius et al. J. Neuroimmunol. 1996, 66, 115), 多発性硬化症における脱髓および稀突起膠細胞損失 (Brosnan et al. Brain Pathol. 1996, 6, 243), 進行がん (MucWierzgon et al. J. Biol. Regulators Homeostatic Agents 1996, 10, 25), リンパ悪性腫瘍 (Levy et al. Crit. Rev. Immunol. 1996, 16, 31), 脾臓炎 (Exley et al. Gut 1992, 33, 1126), 急性脾臓炎における全身合併症 (McKay et al. Br. J. Surg. 1996, 83, 919), 感染炎症およびがんにおける阻害された創傷治癒 (Bucket al. Am. J. Pathol. 1996, 149, 195), 脊髄形成異常症候群 (Raza et al. Int. J. Hematol. 1996, 63, 265), 全身エリテマトーデス (Maury et al. Arthritis Rheum. 1989, 32,

146), 胆汁性肝硬変(Miller et al. Am. J. Gastroenterol. 1992, 87, 465), 腸壊死(Sun et al. J. Clin. Invest. 1988, 81, 1328), 乾癬(Christophers Austr. J. Dermatol. 1996, 37, S4), 放射線傷害(Redlick et al. J. Immunol. 1996, 157, 1705), およびOKT3のようなモノクローナル抗体投与後の毒性(Brode et al. Neurology 1996, 46, 1633)を含む、多種類の炎症性および/または免疫調節病に関係している。

【0005】

TNF α レベルはまた、虚血性再灌流損害(Colietti et al. J. Clin. Invest. 1989, 85, 1333)を含むホスト対グラフト反応(Piguet et al. Immunol. Ser. 1992, 56, 409)および腎臓(Maury et al. J. Exp. Med. 1987, 166, 1132), 肝臓(Imagawa et al. Transplantation 1990, 50, 219), 心臓(Bolling et al. Transplantation 1992, 53, 283)および皮膚(Stevens et al. Transplant. Proc. 1992, 22, 1924)を含む同種移植拒絶、肺同種移植拒絶(obliterative Bronchitis; LoCicero et al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990, 99, 1059), および全ヒップ置換による合併症(Cirino et al. Life Sci. 1996, 59, 86)にも関係している。TNF α はまた、結核(Rook et al. Med. Malad. Infect. 1996, 26, 904), 消化性潰瘍中のヘリコバクターピロリの感染(Beales et al. Gastroenterology 1997, 112, 136), Trypanosoma cruzi感染から発生するChaga病(Chandrasekaran et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 223, 365), E. coli感染から発生するShiga様トキシンの影響(Harel et al. J. Clin. Invest. 1992, 56, 40), Staphylococcus感染から来るエンテロトキシンAの影響(Fischer et al. J. Immunol. 1990, 144, 4663), meningococci感染(Waage et al. Lancet 1987, 355; Ossege et al. J. Neurolog. Sci. 1996, 144, 1), およびBorrelia burgdorferiの感染(Brandt et al. Infect. Immunol. 1990, 58, 983), Treponema pallidum(Chamberlin et al. Infect. Immunol. 1989, 57, 2872), サイトメガロウイルス(CMV; Geist et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 16, 31), インフルエンザウイルス(Beutler et al. Chin. Res. 1986, 34, 491a), センダイウイルス(Goldfield et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 1989, 87, 1490), Theiler脳脊髄炎ウイルス(Sierra et al. Immunology 1993, 78, 399), およびヒト免疫不全ウイルス(HIV; Poli, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 1990, 87, 782; Vyakaram et al. AIDS 1990, 4, 21; Ba

deley et al. J. Exp. Med. 1997, 185, 55) を含む、感染病(レビュー; Beutler et al. Crit. Care Med. 1993, 21, 5423; Degre, Biotherapy 1996, 8, 219)にも関連している。

【0006】

p38の阻害はTNF α 生産の阻害へ導くので、p38阻害は上に挙げた病気の治療に有用であろう。

【0007】

多数の病気は、過剰のまたは望ましくないマトリックス破壊メタロプロテアーゼ(MMP)活性によって、またはMMP対メタロプロテイナーゼの組織インヒビター(TIMP)の比のインバランスによって仲介されると考えられる。これらは変形性関節炎(Woessner et al. J. Biol. Chem. 1984, 259, 3633), リウマチ性関節炎(Mullinset al. Biochim. Biophys. Acta 1983, 659, 117; Woolley et al. Arthritis Rheum. 1977, 20, 1231; Gravallese et al. Arthritis Rheum. 1991, 34, 1076), 敗血症関節炎(Williams et al. Arthritis Rheum. 1990, 33, 533), 腫瘍転移(Reichert et al. Cancer Res. 1988, 48, 3307; Matrisian et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1986, 83, 9413), 歯周病(Overall et al. J. Periodontal Res. 1987, 22, 81), 角膜潰瘍化(Burns et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1989, 30, 1569), たんぱく尿(Baricos et al. Biochem. J. 1988, 254, 609), 動脈硬化ブラック破裂からの冠血栓(Henney et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1991, 88, 8154), 動脈瘤大動脈病(Vine et al. Clin. Sci. 1991, 81, 233), 産児制限(Woessner et al. Steroids 1989, 54, 491), ジストロフィー性表皮剥離水疱(Kronberger et al. J. Invest. Dermatol. 1982, 79, 208), 外傷関節傷害後の退化的軟骨損失、MMPによって仲介される骨減少症、温度下頸関節病および神経系の脱髓病(Chantry et al. J. Neurochem. 1988, 50, 688)を含む。

【0008】

p38の阻害はMMP生産の阻害へ導くので、p38インヒビターは上に挙げた病気の治療に有用であろう。

【0009】

p38のインヒビターは、TNF α 生産のネズミリポポリサッカライド(LPS)モデルを含む、TNF α 生産の動物モデルにおいて活性である。p38のインヒビターは、ラット肢のカラギーナン誘発浮腫ラット肢のアラキドン酸誘発浮腫、マウスのアラキドン酸誘発腹膜炎、胎児ラット長骨再吸収、ネズミタイプIIコラーゲン誘発関節炎、およびラットのFrueendアジュバント誘発関節炎を含む、炎症病の多数の標準動物モデルにおいて活性である。このためp38の阻害は上に述べたサイトカインおよび/またはたんぱく分解酵素の一以上によって仲介される病気の治療に有用であろう。

【0010】

関節炎病の場合に新しい治療の必要性が特に重要である。変形性関節炎、リウマチ性関節炎および敗血症関節炎の主要な障害効果は関節軟骨そしてそれによる正常関節機能の進行性損失である。市販の薬剤はこの軟骨損失を防止または遅らせることはできないが、非ステロイド系抗炎症薬物（NSAID）が痛みおよび膨潤をコントロールするために与えられている。これら病気の最終結果は関節取り換え手術によってのみ治療し得る関節機能の完全喪失である。p 38は軟骨損失の進行を停止または逆転し、そして外科的介入を回避または遅らせるであろう。

【0011】

いくつかの特許がp 38のインヒビターとしてポリアリールイミダゾール類および/またはポリアリールイミダゾールを含んでいる化合物（例えば、Lee et al. WO 95/07922, Adams et al. WO 95/02591, Adams et al. WO 95/13067; Adams et al. WO 95/31451）をクレームしている。アリールイミダゾールはチトクロームp 450 camからの第2鉄形へ錯体化し（Harris et al. Mol. Eng. 1995, 5, 143およびその中の参考文献）、そしてこれら化合物は構造に関連して毒性を発現し得る懸念（Howard-Martin et al. Toxicol. Pathol. 1987, 15, 369）を起こすことが報告されている。それ故、改良されたp 38インヒビターに対する需要が残っている。

【0012】**【本発明の概要】**

本発明は、p 38仲介出来事を阻害し、そしてこのためサイトカイン（TNF α , IL-1およびIL-8のような）およびたんぱく分解酵素（MMP-1およびMMP-3のような）の産生を阻害する、アリールおよびヘテロアリール類縁体を含む、アリール尿素として一般的に記載される化合物を提供する。本発明はまた、サイトカインはその生産がp 38によって影響されるものである、ヒトまたは哺乳類におけるサイトカイン仲介病的状態を治療する方法を提供する。そのようなサイトカインの例は、TNF α , IL-1およびIL-8を含むがこれに限らない。本発明はまた、プロテアーゼはその生産がp 38によって影響されるものである、ヒトまたは哺乳類におけるプロテアーゼ仲介病的状態を治療する方法を提供する。そのようなプロテアーゼの例はコラーゲナーゼ（MMP-1）およびストロメリシン（MMP-3）を含むがこれに限らない。

【0013】

従ってこれらの化合物は、リウマチ性関節炎、変形性関節症、敗血症関節炎、リウマチ熱、骨再吸収、閉経後骨粗しょう症、敗血症、グラム陰性敗血症、敗血症ショック、エンドキシンショック、毒性ショック症候群、全身性炎症応答症候群、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸病、Jarisch-Herxheimer反応、ぜん息、成人呼吸窮迫症候群、急性肺栓塞症、肺サルコイドーシス、アレルギー性呼吸器病、ケイ肺症、炭鉱労働者塵肺症、肺胞傷害、肝不全、急性炎症中の肝臓病、重いアルコール性肝炎、Plasmodium falciparumマラリアおよび脳マラリアを含むマラリア、非インスリン依存糖尿病（NIDDM）、うつ血性心不全、心臓病後損傷、アテロ-

ム性動脈硬化症、アルツハイマー病、急性脳炎、脳傷害、多発性硬化症における脱髓および稀突起膠細胞損失を含む多発性硬化症、進行がん、リンパ悪性腫瘍、急性肺臓炎における全身合併症を含む肺臓炎、感染、炎症およびがんにおける阻害された創傷治癒、歯周病、角膜潰瘍化、たんぱく尿、脊髄形成異常症候群、全身エリテマトーデス、胆汁性肝硬変、腸壊死、乾癬、放射線傷害、OKT3のようなモノクローナル抗体の投与後の毒性、虚血性再灌傷害および腎臓、肝臓、心臓、および皮膚同種移植拒絶を含む同種移植拒絶、急性肺同種移植拒絶 (obliterative bronchitis) を含む肺同種移植拒絶、全ヒップ置換による合併症、そして結核、消化性潰瘍病中のヘリコバクター・ピロリ感染、*Trypanosoma cruzi* 感染から来るchaga病、*E. coli* 感染から来るシガ様トキシンの影響、*Staphylococcus* 感染から来るエンテロトキシンAの影響、*meningococci* 感染、および*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、*Theiler* 脳脊髄炎ウイルス、およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染のような、急性および慢性炎症性および / または免疫変調病のための有用な治療剤である。

【0014】

それ故本発明は、p38経路を阻害するアリールおよびヘテアリールを含む一般的にアリール尿素と記載される化合物を提供する。本発明はまた、ヒトまたは哺乳類におけるp38仲介病的状態、例えばp38仲介プロセスによって生産および / または活性化される以上のサイトカインまたはタンパク分解酵素によって仲介される病的状態を処置するための方法を提供する。このため本発明は、p38キナーゼによって仲介される疾病の処置のための化合物、組成物および方法に向けられ、下記式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩が投与される。

【0015】

A - D - B (I)

【0016】

式Iにおいて、Dは-NH-C(O)-NH-であり；

Aは式-L-(M-L¹)_qの炭素原子40までの置換分であって、ここでLはDへ直接結合した5もしくは6員の環構造であり、L¹は少なくとも5員の置換環状基を含み、Mは少なくとも1原子を有するブリッジ基であり、qは1~3の整数であり、そしてLおよびL¹の環構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の0~4員を含有し；

Bは置換もしくは未置換の三環までのアリールか、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の0~4員を含有するDへ直結した少なくとも6員環構造を有する炭素原子30までのヘテロアリール基であり；

ここでL¹は-SO₂R_x, -C(O)R_xおよび-C(NR_y)R_zよりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R_yは水素か、または任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子24までの炭素系基であり；

R_z は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子2 4までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子3 0までの炭素系基であり；

R_x は R_z であるか、または NR_aR_b であり、ここで R_a および R_b は、 a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは $-OSi(R_f)_3$ で置換された炭素原子2 4までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子3 0までの炭素系基であり、ここで R_f は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2 4までの炭素系置換基で置換された任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子2 4までの炭素系基であり、あるいは b) R_a および R_b は一所でN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1 ~ 3の5ないし7員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2 4までの炭素系置換基で置換されたN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1 ~ 3の置換5ないし7員複素環を形成し、あるいは c) R_a または R_b の一つの少なくとも5員の環状構造を形成するように基Lへ結合した $-C(O)-$, C_{1-5} 2価アルキレンまたは置換 C_{1-5} 2価アルキレンであって、置換 C_{1-5} 2価アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2 4までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているかまたはL¹が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよびW_n (nは0 ~ 3) よりなる群から選ばれ、

この場合めいめいのWは独立に $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-Q-Ar$, および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして $-CN$, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子2 4までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各R⁷はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子2 4までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS$

- , - (CH₂)_mN(R⁷) - , - O(CH₂)_m - , CHX^a - , - CX^a₂ - , - S(CH₂)_m - , または - N(R⁷)((CH₂)_m - であり (mは1~3およびX^aはハロゲンである) ; そして Ar は窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意に Z_{n1} によって置換された5もしくは6員芳香環構造であって、ここで n1 は0ないし3であり、各Zは - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - NO₂, - OR⁷, - SR⁷, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)OR⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に - CN, - CO₂R⁷, - C(O)R⁷, - C(O)NR⁷R⁷, - OR⁷, - SR⁷, - NO₂, - NR⁷R⁷, - NR⁷C(O)R⁷ および - NR⁷C(O)OR⁷ よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子2~4までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R⁷ は上記定義のとおりである。

【0017】

式1において、好適なヘテロアリール基は限定ではなく、環1~3を含有する炭素原子5~12の芳香環または環系を含み、環の少なくとも一つは芳香環であり、環の一つ以上において1以上例えれば1~4の炭素原子は酸素、窒素またはイオウ原子によって置換ができる。各環は典型的には3~7原子を有する。例えば、Bは2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは4-トリアジニル、1-, 2-もしくは3-ピロリル、1-, 2-, 4-もしくは5-イミダゾリル、1-, 3-, 4-もしくは5-ピラゾリル、2-, 4-もしくは5-オキサゾリル、3-, 4-もしくは5-イソオキサゾリル、2-, 4-もしくは5-チアゾリル、3-, 4-もしくは5-イソチアゾリル、2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-, 4-, 5-もしくは6-ピリミジニル、1, 2, 3-トリアゾール-1-, -4-もしくは-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-, -3-もしくは-5-イル、5-テトラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-もしくは-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-もしくは-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-もしくは-5-イル、1, 2, 4-, -チアジアゾール-3-もしくは-5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-もしくは-5-イル、2-, 3-, 4-, 5-もしくは6-2H-チオピラニル、2-, 3-もしくは4-4H-チオピラニル、3-もしくは4-ピリダジニル、ピラジニル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾエニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-インドリル、1-, 2-, 4-もしくは5-ベンゾイミダゾリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾピラゾリル、2-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾオキサゾリル、3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、2-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾイソチアゾリル、2-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンズ-1, 3-オキサジアゾリル、2-, 3-

- , 4 - , 5 - ; 6 - , 7 - もしくは 8 - キノリニル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - イソキノリニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - もしくは 9 - カルバゾリル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - もしくは 9 - アクリジニル、または 2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キナゾリニル、または付加的に任意に置換されたフェニル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - チアゾリルまたは 5 - チアゾリル等であることができる。例えば、B は 4 - メチルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、1 - メチル - 3 - ピロリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、5 - メチル - 2 - チアゾリルまたは 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルであることができる。

【0018】

全体を通じ好適なアルキル基および例えばアルコキシ等の基のアルキル部分はすべての直鎖およびイソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル等のような分枝異性体を含むメチル、エチル、プロピル、ブチル等を含む。

【0019】

ヘテロ原子を含まない好適なアリール基は例えばフェニル、1 - および 2 - ナフチルを含む。

【0020】

ここで使用される術語“シクロアルキル”はアルキル置換基を持つまたは持たない環状構造を意味し、そのため例えば C_4 シクロアルキルはメチル置換シクロプロピル基およびシクロブチル基を含む。ここで使用する術語“シクロアルキル”はまた飽和複素環基を含む。

【0021】

好適なハロゲン基は F , Cl , Br および I または I⁻ を含み、1 からペル置換 (すなわち基上のすべての H がハロゲン原子で置換される) はアルキル基がハロゲンによって置換される場合に可能であり、また与えられた基上にハロゲン原子タイプの混合置換も可能である。

【0022】

本発明は式 I の化合物自体に関する。

本発明は式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩に向けられる。好適な薬学的に許容し得る塩は当業者には良く知られており、そして塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸のような無機酸および有機酸の塩基塩を含む。加えて薬学的に許容し得る塩はアルカリカチオン (例えば Li⁺ , Na⁺ または K⁺) 、アルカリ土類カチオン (例えば Mg⁺² , Ca⁺² または Ba⁺²) 、アンモニウムカチオンを含んでいる塩のような無機塩基の酸塩と、そして脂肪族および芳香族置換アンモニウム、およびトリエチルアミン、N , N - ジエチルアミン、N , N - ジシクロヘキシルアミン、リジン、ピリジン、N , N - ジメチルアミノピリジン (DMAP) 、1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (DABCO) 、1 , 5 - ジアザビシクロ [4 .

3.0) ノネン-5(DBN)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(DBU)のプロトン化またはペルアルキル化から生ずるようなアンモニウムカチオンを含んでいる有機塩基の酸塩を含む。

【0023】

式Iの化合物の多数は不斉炭素原子を有し、それ故ラセミ形および光学活性形で存在する。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の分離方法は当業者には良く知られている。本発明は阻害効果を有する式Iに記載される化合物の単離されたラセミまたは光学活性形を包含する。

【0024】

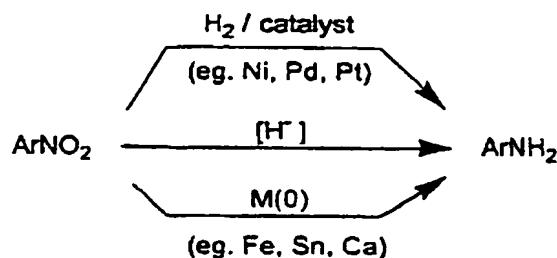
一般的調製方法 式Iの化合物は、あるものは市販の出発原料から既知の化学反応および操作を使用して調製することができる。それにもかかわらず、当業者がこれら化合物を合成するのを助けるため以下に一般的調製法が提供される。もっと詳細な実施例は後続の実験の頁に提供される。

【0025】

置換アニリンは標準的方法を使用して発生させることができる (March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed, John Wiley, New York (1985); Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers, New York (1985))。スキーム1に示すように、アリールアミンは共通にNi, PdまたはPtのような金属触媒とH₂を使用して、またはホルメート、シクロヘキサジエンまたはボロハイドライドのような水素移動剤を使用してニトロアリールの還元によって合成される (Rylander, Hydrogenation Methods; Academic Press, London, UK (1985))。ニトロアリールはまたLiAlH₄のような強力な水素源を使用し (Syden-Penne, Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis; VCH Publishers; New York (1991))、またはしばしば酸性媒体中Fe, SnまたはCaのようなゼロ価金属を使用し (March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed; John Wiley, New York (1985); Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York (1989))、直接に還元することもできる。

【0026】

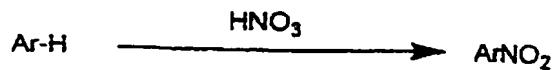
【化1】



【0027】

スキームI. ニトロアリールのアリールアミンへの還元 ニトロアリールは共通して HNO_3 または代りの NO_2^+ 源を使用して求電子性芳香族ニトロ化によって生成される。ニトロアリールは還元前にさらに手を加えてよい。このためニトロアリールは、【0028】

【化2】

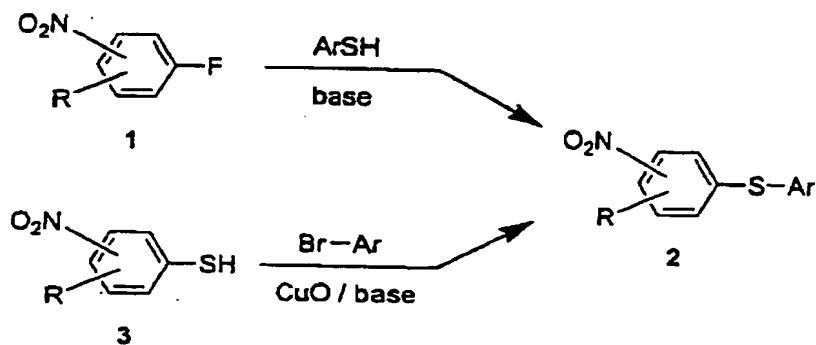


【0029】

により置換され、可能性ある脱離基（例えば F , Cl , Br 等）はチオレート（スキームIIに例示）またはフエノキサイドのような求核試薬との処理において置換反応を受けることができる。ニトロアリールはウルマンタイプのカップリング反応（スキームII）を受けることもできる。

【0030】

【化3】

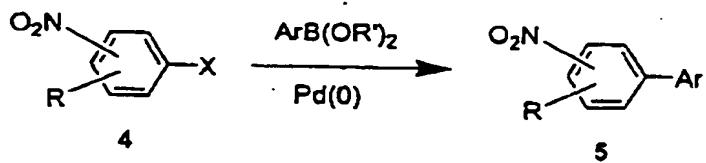


【0031】

スキームII. ニトロアリール使用する選択した求核芳香族置換 ニトロアリールは遷移金属仲介クロスカップリング反応を受けることができる。例えば、ニトロアリールプロマイド、ヨウダイトまたはトリフレートのようなニトロアリール求核試薬は、アリールボロン酸（鈴木反応、以下に例示）、アリールスズ（stille反応）またはアリール亜鉛（根岸反応）のようなアリール求核試験とパラジウム仲介クロス反応を受け、ビアリール（5）を与える。

【0032】

【化4】

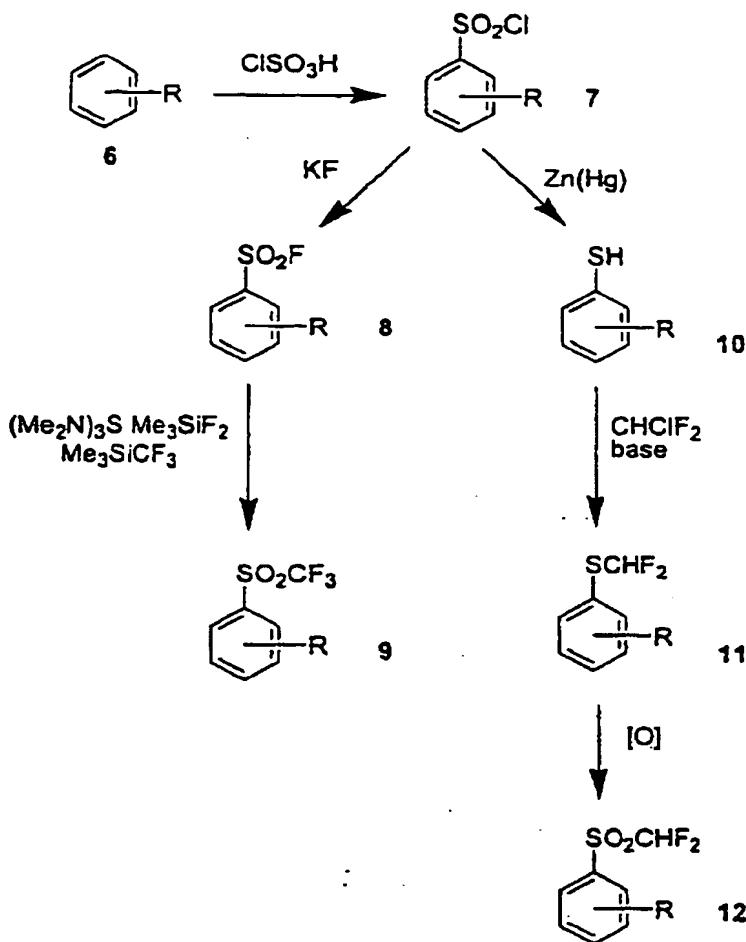


【0033】

ニトロアリールまたはアニリンのどちらかもクロロスルホン酸との処理において対応するアレーンスルホニルクロライド(7)へ変換し得る。スルホニルクロライドとKFのようなフッ化物源との反応はその時スルホニルフロライド(8)を与える。スルホニルフロライド(8)のフッ化物源の存在下トリス(ジメルアミノ)スルホニウムジフロロトリメチルシリコネート(FASF)のようなトリメチルシリルトリフロロメタンとの反応は対応するトリフロロメチルスルホン(9)へ導く。代って、スルホニルクロライド(7)は例えば亜鉛アマルガムによりアレーンチオール(10)へ還元される。チオール(10)の塩基の存在下CHCl₂との反応はジフロロメチルメルカプタン(11)を与える。これはCrO₃無水酢酸(Sedova et al. Zh. Org. Khim. 1970, 6, 568)を含む任意の種類の酸化剤でスルホン(12)へ酸化し得る。

【0034】

【化5】

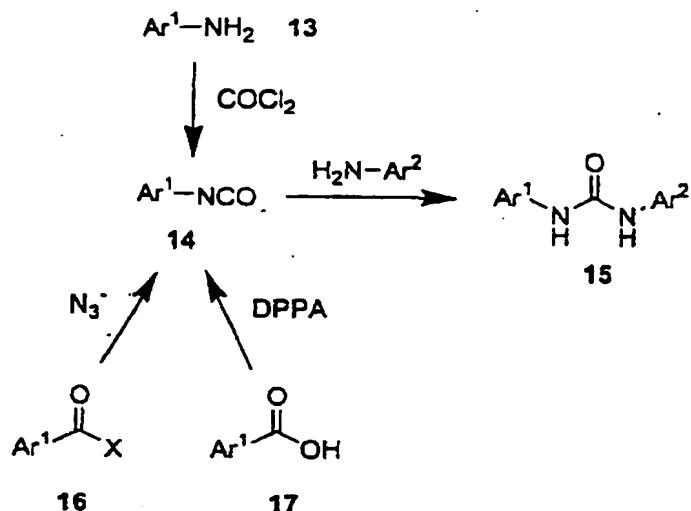


【0035】

スキームIII. フッ化アリールスルホン合成の選択された方法 スキームIVに示すように、非対称尿素生成はアリールイソシアネート(14)とアリールアミン(13)との反応を含むことができる。ヘテロアリールイソシアネートは、ホスゲン、またはトリクロロメチルクロロホルメート(ジホスゲン)、ビス(トリクロロメチル)カーボネート(トリホスゲン)、もしくはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)のようなホスゲン均等物での処理によってヘテロアリールアミンから合成することができる。イソシアネートは、エステル、酸ハライドまたは無水物のような複素環カルボキシル酸誘導体からクルチウタイプ転位によって得ることもできる。このように酸誘導体(16)のアジト源との反応および続いての転位はイソシアネートを与える。対応するカルボキシル酸(17)はジフェニルfosフォリルアジト(OPPA)または類似の試薬を使用してクルチウムタイプ転位へかけることもできる。

【0036】

【化6】



【0037】

スキームIV. 非対称尿素生成の選択された方法 最後に、尿素は当業者には良く知られた方法を使用してさらに処理することができる。

【0038】

本発明はまた、式Iの化合物および生理学的に許容し得る担体を含んでいる薬剤組成物を含んでいる。

【0039】

化合物は、経口的、局所的、非経口的、吸入もしくはスプレーにより、経腔的、経直腸的または舌下的に投与単位製剤において投与することができる。注射による投与は、静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、および注入技術の使用を含む。一以上の化合物は一以上の薬学的に許容し得る担体およびもし望むならば他の活性成分と組合せて存在することができる。

【0040】

経口使用を意図する組成物は、薬剤組成物の製造のための当業者に知られた適当な方法に従って調製することができる。そのような組成物は希釈剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤よりなる群から選ばれた一以上の剤を服用可能な製剤を調製するために含むことができる。錠剤は錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容し得る補助剤との混合物中の活性成分を含有する。これら補助剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；例えばコーンスタークまたはアルギン酸のような顆粒化および崩壊剤；および例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような結合剤であることができる。錠剤は未被覆か、またはそれらは胃腸管において崩壊および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたって持続作用を提供するため公知技術によって被覆されることができる。例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を使用することができる。これらの化合物は固形の速放形に調製することもできる。

【0041】

経口使用のための製剤は、活性成分が例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンのような不活性個体希釈剤と混合された硬化ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水または油性媒体、例えばピーナッツオイル、流状パラフィンもしくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【0042】

水性懸濁液の製造に適した補助剤との混合物中の活性成分を含有する水性懸濁液も使用し得る。そのような補助剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、アカシアガムであり、分散または湿潤剤は天然に存在するフォスファチド、例えばレシチン、または長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸とヘキシトールから得られた部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、または脂肪酸と無水ヘキシトールから得られた部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。水性懸濁液は一以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；一以上の着色剤；一以上の香味剤、およびショ糖もしくはサッカリンのような一以上の甘味剤を含むことができる。

【0043】

水の添加により水性懸濁液の調製に適した分散し得る粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁剤および一以上の保存剤との混合物の活性成分を提供する。適切な分散もしくは湿潤剤および分散剤は既に上述したものによって例示されている。追加の補助剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤も存在することができる。

【0044】

化合物は非水性液体製剤の形、例えば活性成分を植物油、例えばアラキス油、オリーブ油もしくはピーナッツ油中に、または液状パラフィンのような鉱油中に分散することによって製剤化することができる油性懸濁液の形であってもよい。油性懸濁液は増粘剤、例えば蜜口ウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。服用し得る経口製剤を提供するため、上で述べたような甘味剤および香味剤を加えることができる。これら組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【0045】

本発明の化合物は、当業者に既知の方法（例えば、Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker Inc. 1987; Lipp et al. WO 94/04157, 1994年3月4日を見よ。）を使用して経皮的に投与することもできる。例えば、任意に浸透促進剤を含んでいる適当な揮発性溶媒中の式Iの化合物の溶液または懸濁液は、マトリックス材料および殺バクテリア剤のような当業者に既知の追加の添加剤と組合せることができる。滅菌後、得られる混合物は既知の操作に従って投与形態に製剤化することができる。加えて、乳化剤および水との処理により、式Iの化合物の溶剤もしくは懸濁液はローションまたはザルベに製剤化することができる。

【0046】

経皮放出システムを処理するための適切な溶剤は当業者に既知であり、そしてエタノールまたはイソプロピルアルコールのような低級アルコール、アセトンのような低級ケトン、酢酸エチルのような低級カルボキシル酸エステル、テトラヒドロフランのような極性エーテル、ヘキサン、シクロヘキサンまたはベンゼンのような低級炭化水素、またはジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロトリフロロエタンもしくはトリクロロフロロエタンのようなハロゲン化炭化水素を含む。好適な溶媒はまた、低級アルコール、低級ケトン、低級カルボキシル酸エステル、極性エーテル、低級炭化水素、ハロゲン化炭化水素から選ばれた一以上の物質の混合物を含むことができる。

【0047】

経皮放出システムのための好適な浸透促進剤は当業者に既知であり、そして例えばエタノール、プロピレンジコールもしくはベンジルアルコールのようなモノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール；ラウリルアルコールまたはセチルアルコールのような飽和もしくは不飽和C₈₋₁₈脂肪アルコール；ステアリン酸のような飽和もしくは不飽和C₈₋₁₈脂肪酸；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルのような24炭素までの飽和もしくは不飽和脂肪エステル；酢酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸またはパルミチン酸のモノグリセリンエステル；またはジイソプロピルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジイソプロピルセバケート、ジイソプロピルマレートもしくはジイソプロピルスマレートのようなトータルで24炭素までの飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステルを含む。追加の浸透促進剤は、レシチンもしくはセファリンのようなフォスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導体、およびジメチルイソソルビッドおよびジエチレンジコールモノエチルエーテルのようなエーテルを含む。好適な浸透促進剤はまた、モノヒドロキシもしくはポリヒドロキアルコール、飽和もしくは不飽和C₈₋₁₈脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和C₈₋₁₈脂肪酸、24炭素までの飽和もしくは不飽和脂肪エステル、トータルで24炭素までの飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル、フォスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導体およびエーテルから選ばれた一以上の物質の混合物も含むことができる。

【0048】

経皮放出システムに適した結合剤は当業者に既知であり、そしてポリアクリレート、シリコーン、ポリウレタン、ブロック共重合体、スチレンブタジエン共重合体および天然および合成ゴムを含む。セルロースエーテル、誘導体化ポリエチレンおよびシリケートもマトリックス成分として使用し得る。粘性樹脂もしくはオイルのような追加の添加剤はマトリックスの粘度を増すために添加することができる。

【0049】

本発明の薬剤組成物は水中油型のエマルジョンの形にあることができる。油相は植物油例えばオリーブ油もしくはアラキス油、または鉛油例えば液状パラフィン、またはこれらの混合物でよい。好適な乳化剤は天然ガム例えばアカシアガムもしくはトラガントガム、天然フォスファチド例えば大豆レシチン、および脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステルもしくは部分エステル例えばソルビタンモノオレート、および前記エステルの

エチレンオキシドとの縮合生成物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを含む。エマルジョンは甘味剤および香味剤を含むことができる。

【0050】

シロップおよびエリキサーは甘味剤例えばグリセロース、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖で処方することができる。そのような処方は緩和剤、保存剤、香味剤および着色剤を含有することができる。

【0051】

化合物は薬物の直腸投与のための坐剤の形で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を常温で固体であるがしかし直腸または腔温度では液体であり、そして直腸または腔内で溶融して薬物を放出する適当な非刺激性補助剤と混合することによって調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエチレングリコールを含む。

【0052】

式1の化合物のためのここに記載した使用のすべての療法のため、1日当りの経口投与療法は好ましくは0.01ないし200mg/kg全体重であろう。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、および注入技術の使用を含む注射による投与のための1日当り投与量は、好ましくは0.01ないし200mg/kg全体重であろう。1日当りの直腸投与療法は好ましくは0.01ないし200mg/kg全体重であろう。1日当りの局所投与療法は好ましくは毎日1ないし4回投与される0.1ないし200mgであろう。1日当りの吸入投与療法は好ましくは0.01ないし10mg/kg全体重であろう。

【0053】

当業者には、特定の投与方法は種々のファクターに依存し、そのすべての治療剤を投与する時日常的に考慮されるものであることが認められるであろう。しかしながら、与えられた患者に対する特定の投与量レベルは、投与される化合物の特定の活性、患者の年令、患者の体重、患者の一般的健康、患者の性別、患者の食事、投与時間、投与ルート、排泄速度、薬物併用、および治療を受ける症状の重篤度等を含む、種々のファクターに依存することが理解されるであろう。さらに当業者には、最適の治療コース、すなわち処置モードおよび限られた日数について式1の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の日毎の投与回数は慣用の処置テストコースを使用して当業者により確かめることができる事が認められるであろう。

【0054】

1999年1月13日に出願された仮出願No. 60/115,878および1999年2月25日に出願された非仮出願No. 09/257,265を含む以上および以下で引用したすべての出願、特許および発表の全体の開示を参照としてここに取入れる。

【0055】

式1の化合物は既知化合物から（または既知化合物から製造し得る出発原料から）例えば上に示した一般的調製方法を通じて製造することができる。RAFTキナーゼを阻害する与えられた化合物の活性は、例えば以下に開示する操作に従って日常的にアッセイすることができる。以下の実施例は例証目的のみのためであり、本発明をいか様にも制限することを意図しないし、そのように解してはならない。

【0056】

【実施例】

すべての反応は乾燥アルゴンまたは乾燥窒素の陽圧のもとで炎乾燥またはオープン乾燥されたガラス器具内で実施され、そして特記しない限り磁気的に攪拌された。敏感な液体および溶液はシリンジまたはカニューレにより移され、そしてゴム栓を通じて反応容器へ導入された。特記しない限り、「減圧下の濃縮」の用語は約 15 mmHg における Buchi ロータリエバポレーターの使用を指す。特記しない限り「高真空下」とは 0.4 ~ 1.0 mmHg を意味する。

【0057】

すべての温度は未補正の摂氏 (°C) で報告される。特記しない限り、すべての部およびパーセントは重量による。

【0058】

市販グレードの試薬および溶媒がさらに精製することなく使用された。N - シクロヘキシリ - N' - (メチルポリスチレン) カルボジイミドは Calbiochem - Novabiochem Corp. から購入した。3 - t - プチルアニリン、5 - t - プチル - 2 - メトキシアニリン、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン、4 - t - プチル - 2 - ニトロアニリン、3 - アミノ - 2 - ナフトール、エチル 4 - イソシアナトベンゾエート、N - アセチル - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンおよび 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートは購入し、さらに精製することなく使用した。3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンの合成 (E. Cho et al. WO 98 / 00402 ; A. Cordi et al. EP 542,609 ; I B I D Bioorg. Med. Chem. 3, 1995, 129) 、4 - (3 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (K. Ikawa, 薬学雑誌 79, 1950, 760 ; Chem. Abstr. 53, 1959, 12761b) , 3 - t - プチルフェニルイソシアネート (O. Rohr et al. , DE 2,436,108) および 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (K. Inukai et al. , J P 42025067 , I B I D 工業雑誌 70, 1967, 491) は以前に記載されている。

【0059】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は Whatman プレコートガラスパックシリカゲル 60AF - 254 の 250 μm プレートを使用して実施した。プレートの可視化は次の技術の一以上によって実施された。 (a) 紫外線照射、 (b) ヨウ素蒸気へ曝露、 (c) タノール中リンモリブデン酸 10 % 溶液中プレートの浸漬および続いて加熱、 (d) 硫酸セリウム溶液中プレートの浸漬および続いて加熱、 (e) 2,4 - ジニトロフェニルヒドラジンの酸性タノール溶液中プレートの浸漬および続いて加熱。カラムクロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー) は 230 - 400 メッシュ EM サイエンスシリカゲルを使用して実施された。

【0060】

融点 (mp) は、 Thomas - Hoover 融点装置または Mettler FP66 自動融点装置を使用して決定され、補正しなかった。フーリエ変換赤外スペクトルは Mattson 4020 Galaxy シリーズ分光光度計を使用して得られた。プロトン (¹

H) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、General Electric GN-オメガ300 (300 MHz) スペクトロメータにより、標準として Me_4Si (δ 0.00) またはプロトン化溶媒 (CHCl₃ δ 7.26; MeOH δ 3.30; DMSO δ 2.49) で測定された。炭素 (¹³C) NMR スペクトルは General Electric GN-オメガ300 (75 MHz) スペクトロメータと、標準として溶媒 (CDCl₃ δ 77.0; MeOD-d₃ δ 49.0; DMSO-d₆ δ 39.5) で測定された。低解像質量スペクトル (MS) および高解像質量スペクトル (HRMS) は、電子インパクト (EI) 質量スペクトルとして、または高速原子衝撃 (FAB) 質量スペクトルとして得られた。電子インパクト質量スペクトル (EI-MS) はサンプル導入のため Vacuumtric 脱着化学的イオン化プローブを備えたヒューレット-パッカード 5989A 質量スペクトル計で得られた。イオン源は 250 °C に維持された。電子インパクトイオン化は電子エネルギー 70 eV およびトラップ電流 300 μ A で実施された。液体セシウム二次イオン質量スペクトル (FAB-MS) すなわち高速原子衝撃の最新型は Kratos Concept 1-H スペクトル計を用いて得られた。化学的イオン化質量スペクトル (CI-MS) は試薬ガスとして (1×10^{-4} トルないし 2.5×10^{-4} トル) メタンまたはアンモニアを使用し、ヒューレット-パッカード MS-エンジン (5989A) を使用して得られた。直接挿入脱着化学的イオン化 (DCI) プローブ (Vacumetrics, Inc.) は 10 秒で 0 ~ 15 A から立ち上げられ、サンプルの痕跡すべてが消失するまで (~ 1 ~ 2 分) 10 A に保たれた。スペクトルは 2 秒 / 走査において 50 ~ 800 amu から走査された。HPLC エレクトロスプレー質量スペクトル (HPLCES-MS) は、四級ポンプ、可変波長検出器、C-18 カラム、およびエレクトロスプレーイオン化を有する Finnigan LCQ イオントラップ質量スペクトル計を備えたヒューレット-パッカード 1100 HPLC を使用して得られた。スペクトルはソースのイオンの数に従って可変イオン時間を使用して 120 ~ 800 amu から走査された。ガスクロマトグラフィー / イオン選択性質量スペクトル (GC-MS) は、HP-1 メチルシリコーンカラム (0.33 mM コーティング; 25 m × 0.2 mm) を備えたヒューレット-パッカード 5890 ガスクロマトグラフ、およびヒューレット-パッカード 5971 質量選択性検出器 (イオン化工エネルギー 70 eV) で得られた。元素分析は Robertson Microlit Labs. Madison NJ によって実施された。

【0061】

すべての化合物は、帰属された構造と一致する NMR スペクトル、LRMS および元素分析もしくは HRMS をディスプレーした。

【0062】

略号のリスト AcOH 酢酸 anh 無水 BOC t - プトキシカルボニル CDI 1, 1' - カルボニルジイミダゾール conc 濃縮 d dec 分解 DMAc N, N - ジメチルアセタミド DMPPU 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - Z (1H) ピリミジン DMF ジメチルホルムアミド DMSO ジメチルスルホキシド DPPA ジフェニルfos フオリルアジド EDC 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミ

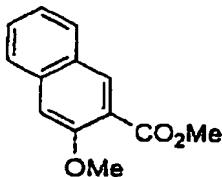
DEtOAc 酢酸エチル EtOH エタノール (100%)
 Et₂O ジエチルエーテル Et₃N トリエチルアミン h 時 HOBT 1 - ヒドロキシベンゾ
 トリアゾール m - CPBA 3 - クロロペルオキシ安息香酸 MeOH メタノール p e t . e
 ther 石油エーテル (沸騰範囲 30 ~ 60°C)
 temp 温度 THF テトラヒドロフラン TFA トリフルオロ酢酸 HOAc トリフルオロ
 メタンスルホニル 【0063】

A. 置換アニリンの一般的合成法。

A1. エステル生成次いでエステル酸化、クルチウス転位およびカルバメート脱保護を経由するアリールアミン生成のための一般的方法。2 - アミノ - 3 - メトキシナフタレンの合成。

【0064】

【化7】

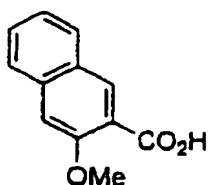


【0065】

ステップ1；3 - メトキシ - 2 - ナフト酸メチル DMF 中 3 - ヒドロキシナフト酸メチル (10.1 g, 50.1 mmol) と K₂CO₃ (7.96 g, 57.6 mmol) のスラリーを室温で 15 分間かきませ、次にヨウ化メタン (3.43 mL, 55.1 mmol) で処理した。混合物を室温で一夜かきませ、次に水 (200 mL) で処理した。得られた混合物を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、合併した有機層を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下 (約 0.4 mmHg 一夜) で濃縮し、こはく色オイルとして 3 - メトキシ - 2 - ナフト酸メチル (10.30 g) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) δ 2.70 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 7.38 (app t, J = 8.09 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (app t, J = 8.09 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)

【0066】

【化8】

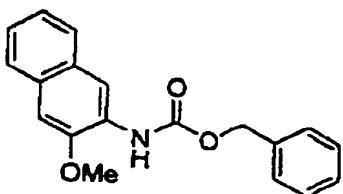


【0067】

ステップ2；3-メトキシ-2-ナフト工酸 MeOH (100ml) 中の3-メトキシ-2-ナフト工酸メチル (6.28g, 29.10mmol) と水 (10ml) の溶液を室温で1N NaOH溶液 (33.4ml, 33.4mmol) で処理した。混合物を還流温度で3時間加熱し、10%クエン酸溶液で酸性化した。得られた溶液をEtOAc (2×100ml) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥 ($MgSO_4$) し、そして減圧濃縮した。残渣をヘキサンとこね、ヘキサンで数回洗い、白色固体として3-メトキシ-2-ナフト工酸 (5.40g, 92%)を得た。 1H -NMR (DMSO-d₆) δ 3.88 (s, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.09Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

【0068】

【化9】

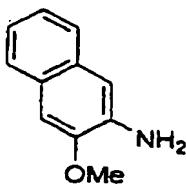


【0069】

ステップ3；2-(N-(カルボベンジルオキシ)アミノ-3-メトキシナフタレン 無水トルエン (70ml) 中の3-メトキシ-2-ナフト工酸 (3.36g, 16.6mmol) とEt₃N (2.59ml, 18.6mmol) とEt₃N (2.59ml, 18.6mmol) の溶液を室温で15分かきませ、次にトルエン (10ml) 中のDPPA (5.12g, 18.6mmol) の溶液でピペットを使用して処理した。得られた混合物を80°Cで2時間加熱した。混合物を室温へ冷却後、ベンジルアルコール (2.06ml, 20mmol) をシリングを用いて加えた。混合物を次に80°Cへ一夜暖めた。得られた混合物を室温へ冷却し、10%クエン酸溶液を加え、EtOAc (2×100ml) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し (14%EtOAc / 86%エタノール)、淡黄色オイルとして2-(N-(カルボベンジルオキシ)アミノ-3-メトキシナフタレン (5.1g, 100%)を得た。 1H -NMR (DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.27-7.44 (m, 8H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)

【0070】

【化10】



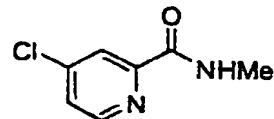
【0071】

ステップ4；2-アミノ-3-メトキシナフタレン EtOAc (70ml) 中 2-(N-(カルボベンジルオキシ)アミノ-3-メトキシナフタレン (5.0g, 16.3mmol) および Pd/C (0.5g) のスラリーを H_2 霧囲気下 (バルーン) に室温で一夜維持した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、減圧濃縮してピンク色の粉末として 2-アミノ-3-メトキシナフタレン (2.40g, 85%) を得た。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 7.04 - 7.16 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H); EI-MS m/z 173 (M^+)

A2. カルバミルピリジンの生成次いでアリールアミンとの求核性カップリングを経由する ω -カルバミルアニリンの合成。4(2-N-メチルカルバミル-4-ピリジルオキシ)アニリンの合成。

【0072】

【化11】



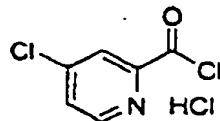
【0073】

ステップ1a；Menisci 反応を経由する 4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドの合成注意：これは高度に危険な潜在的に爆発性の反応である。室温の N-メチルホルムアミド (250ml) 中の 4-クロロピリジン (10.0g) のかきませ溶液へ、濃硫酸 (3.55ml) を加えて発熱させた。この混合物へ H_2O_2 (H_2O 中 30%wt, 17ml) ついで $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ を加え、発熱させた。得られた混合物を暗所で室温で 1 時間かきませ、次に 4 時間を要して 45°C へゆっくり暖めた。発泡が静まった時、反応物を 60°C で 16 時間加熱した。得られた不透明な褐色溶液を H_2O (700ml) 次いで 10% NaOH 溶液で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3×500ml) で抽出した。有機相を別々に飽和食塩水 (3×150ml) で洗い、合併し、乾燥 ($MgSO_4$) し、EtOAc の助けによりシリカゲルのパッドを通して濾過した。得られた褐色のオイルをカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / 50% ヘキサン) か

ら 80% EtOAc / 20% ヘキサンまでの勾配) によって精製した。得られた黄色オイルは 0°C で 72 時間を要して結晶化し、4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボサマイド (0.61g, 5.3%) を得た。TLC (50% EtOAc / 50% ヘキサン) R_f 0.50; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 7.43 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), CI-MS m/z 173 [(M+H)⁺]

【0074】

【化12】

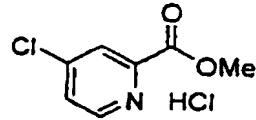


【0075】

ステップ 1b; ピコリン酸を経由する 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライド HCl 塩の合成 無水 DMF (6.0mI) を 40~50°C の間で SOCl₂ (180mI) へ加えた。溶液をこの温度範囲内で 10 分かきませ、次にピコリン酸 (60.0g, 48.7mmol) を少しづつ 30 分間に加えた。得られた溶液を 72°C で (激しく SO₂ 発生) 16 時間加熱すると黄色の固体沈澱が生じた。得られた混合物を室温へ冷却し、トルエン (500mI) で希釈し、200mI へ濃縮した。このトルエン添加 / 濃縮プロセスを 2 回繰り返した。得られた殆ど乾燥した残渣を濾過し、固体をトルエン (2×200mI) で洗い、高真空下 4 時間乾燥し、黄橙色固体として 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライド HCl 塩 (92.0g, 89%) を得た。

【0076】

【化13】



【0077】

ステップ 2; 4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル HCl 塩の合成 無水 DMF (10.0mI) を 40~48°C の間で SOCl₂ (300mI) へ加えた。溶液をこの温度範囲内で 10 分かきませ、次にピコリン酸 (100g, 812mmol) を 30 分間に加えた。得られた溶液を 72°C で (激しく SO₂ 発生) 16 時間加熱すると黄色の固体が生成した。得られた混合物を室温へ冷却し、トルエン (500mI) で希釈し、200mI へ濃縮した。トルエン添加 / 濃縮プロセスを 2 回繰り返した。得られた殆ど乾燥した残渣

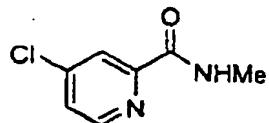
を濾過し、固体をトルエン(50ml)で洗い、高真空下4時間乾燥し、灰白色固体として4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHCl塩(27.2g, 16%)を得た。この物質は別に取って置いた。

【0078】

赤色の濾液へMeOH(200ml)へ内温を55°Cに保つ速度で加えた。内容物を室温で45分かきませ、5°Cへ冷却し、Et₂O(200ml)を滴下して処理した。得られた固体を濾過し、Et₂O(200ml)で洗い、減圧下35°Cで乾燥し、4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチルHCl塩を白色固体(110g, 65%)として得た。mp 108-112°C; ¹H-NMR (CD₃SO-d₆) δ 3.88 (s, 3H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.5Hz, 1H), 10.68 (br s, 1H); HPLC ES-MS m/z 178 [(M+H)⁺]

【0079】

【化14】

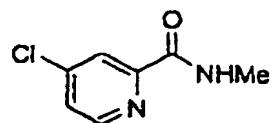


【0080】

ステップ3a; 4-クロロ-2-ピリジン-2-カルボン酸メチルから4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドの合成 0°CのMeOH(75ml)中の4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチルHCl塩(89.0g, 428mmol)の懸濁液をTHF(1L)中の2.0Mメチルアミン溶液で内温を5°C以下に保つ速度で処理した。得られた混合物を3°Cで5時間貯え、次に減圧濃縮した。得られた固体をEtOAc(1L)に懸濁し、濾過した。濾液を飽和食塩水(500ml)で洗い、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮して淡黄色結晶として4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイド(71.2g, 97%)を得た。mp 41-43°C; ¹H-NMR (CD₃SO-d₆) δ 2.81 (s, 3H), 7.74 (dd, J = 5.1, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2, 1H), 8.61 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.85 (br d, 1H); CI-MS m/z [(M+H)⁺]

【0081】

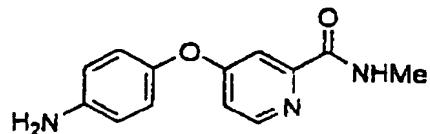
【化15】



【0082】

ステップ3b；4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドから4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドの合成 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHCl塩(7.0g, 32.95mmol)を少しづつTHF(100ml)中の2.0Mメチルアミン溶液とMeOH(20ml)の0°Cの混合液へ加えた。得られた混合物を3°Cで4時間放置し、次に減圧濃縮した。得られた殆ど乾燥した固体をEtOAc(100ml)に懸濁し、濾過した。濾液を飽和NaCl溶液(2×100ml)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮して黄色結晶として4-クロロ-N-メチル-3-ピリジンカルボキサマイド(4.95g, 88%)を得た。mp 37-40°C 【0083】

【化16】



【0084】

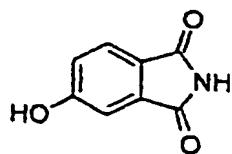
ステップ4；4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンの合成 無水DMF(150ml)中の4-アミノフェノール(9.60g, 88.0mmol)の溶液をカリウムt-ブトキサイド(10.29g, 91.7mmol)で処理し、赤味の褐色混合物を室温で2時間かきませた。中味を4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイド(15.0g, 87.9mmol)とK₂CO₃(6.50g, 47.0mmol)で処理し、80°Cで8時間加熱した。混合物を室温で冷却し、EtOAc(500ml)と飽和食塩水(500ml)の間に分配した。水相をEtOAcで逆抽出した。合併した有機層を飽和食塩水(4×1000ml)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。得られた固体を減圧下35°Cで3時間乾燥し、明るい褐色固体として4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 5.17(br s, 2H), 6.64, 6.86(AA'BB'quartet, J=8.4Hz, 4H), 7.06(dd, J=5.5, 2.5Hz, 1H), 7.33(d, J=2.5Hz, 1H), 8.44(d, J=5.5Hz, 1H), 8.73(br d, 1H); HPLC ES-MS m/z [(M+H)⁺]

【0085】

A3. 求核性芳香族付加次いでニトロアレーン還元によるアニリン合成の一般的 方法。5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成。

【0086】

【化17】

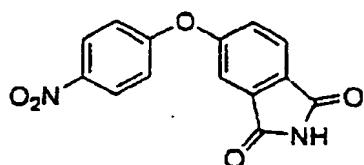


【0087】

ステップ1；5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成 濃 AcOH (25 ml) 中の炭酸アンモニウム (5.28 g , 54.9 mmol) 混合物へ 4 - ヒドロキシタル酸 (5.0 g , 27.45 mmol) をゆっくり加えた。得られた混合物を 120°C で 45 分加熱し、次に明黄色透明混合物を 160°C で 2 時間加熱した。得られた混合物を 160°C に保ち、約 15 ml に濃縮し、次に室温へ冷却し、1N NaOH 溶液で pH 10 へ調節した。この混合物を 0°C へ冷却し、1N HCl 溶液を用いて pH 5 へゆっくり酸性化した。得られた沈殿を濾過し集め、減圧乾燥して生成物として淡黄色粉末として 5 - ヒドロキシイソインドリン 1 , 3 - ジオン (3.24 g , 72%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.00 - 7.03 (m , 2H) , 7.56 (d , $J = 9.3\text{Hz}$, 1H)

【0088】

【化18】

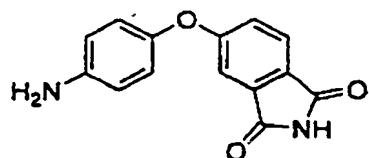


【0089】

ステップ2；5 - (4 - ニトロフェノキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成 室温の DMF (40 ml) 中の NaH (1.1 g , 44.9 mmol) の攪拌下のスラリーへ、 DMF (40 ml) 中の 5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (3.2 g , 19.6 mmol) の溶液を滴下した。明黄緑色混合物を室温へ戻し、1時間かきませ、次に 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (2.67 g , 18.7 mmol) を 3 ~ 4 分割してシリンジを用いて加えた。得られた混合物を一夜 70°C で加熱し、次に室温へ冷却し、水 (150 ml) でゆっくり希釈し、 EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合併した有機層を乾燥 (MgSO_4) し、減圧濃縮して黄色固体として 5 - (4 - ニトロフェノキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (3.3 g , 62%) を得た。 TLC (30% EtOAc / 70% ヘキサン) R_f 0.28 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.32 (d , $J = 12\text{Hz}$, 2H) , 7.52 - 7.57 (m , 2H) , 7.89 (d , $J = 7.8\text{Hz}$, 1H) , 8.29 (d , $J = 9\text{Hz}$, 2H) , 11.43 (br s , 1H) ; $\text{CI-MS m/z } [(M+H)^+, 100\%]$

【0090】

【化19】



【0091】

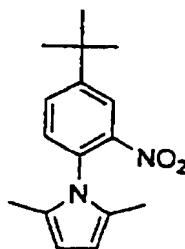
ステップ3；5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン 1 , 3 - ジオンの合 成 濃 AcOH (12 ml) および水 (0 . 1 ml) 中の 5 - (4 - ニトロフェノキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (0 . 6 g , 2 . 11 mmol) の溶液をアルゴン流下かきませ、その間鉄粉 (0 . 59 g , 55 . 9 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を室温で 72 時間かきませ、次に水 (25 ml) で希釈し、 EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合併した有機層を乾燥 (MgSO_4) し、減圧濃縮して褐色固体として 5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (0 . 4 g , 75 %) を得た。 TLC (50% EtOAc / 50% ヘキサン) R_f 0.27 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 5 . 14 (br s , 2H) , 6 . 62 (d , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 6 . 84 (d , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 7 . 03 (d , J = 2 . 1 Hz , 1H) , 7 . 23 (dd , 1H) , 7 . 75 (d , J = 8 . 4 Hz , 1H) , 11 . 02 (s , 1H) ; HPLC ES-MS m/z 255 [($M+H$)⁺ , 100 %]

【0092】

A4 . ピロリルアニリン合成の一般的な方法。 5 - t - ブチル - 2 - (2 , 5 - ジメチルピロリル) アニリンの合成。

【0093】

【化20】

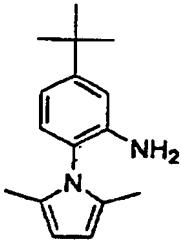


【0094】

ステップ1；1 - (4 - t - ブチル - 2 - ニトロフェニル) - 2 , 5 - ジメチルピロールの合成 シクロヘキサン (10 ml) 中の 2 - ニトロ - 4 - t - ブチルアニリン (0 . 5 g , 2 . 57 mmol) の溶液へ攪拌下シリンジを用いて AcOH (0 . 1 ml) とアセトニルアセトン (0 . 299 g , 2 . 63 mmol) を加えた。反応混合物を 120 °C で

72時間揮発分を共沸除去しながら加熱した。反応混合物を室温へ冷却し、CH₂Cl₂ (10ml)で希釈し、1N HCl (15ml), 1N NaOH溶液 (15ml)および飽和食塩水 (15ml)で順次洗い、乾燥 (MgSO₄)し、減圧濃縮した。得られたオレンジ褐色の固体をカラムクロマトグラフィー (60g SiO₂; 67EtOAc/94%ヘキサンから25%EtOAc/75%ヘキサンまでの勾配) によって精製し、橙黄色固体として1-(4-t-ブチル-2-ニトロフェニル)-2,5-ジメチルピロール (0.34g, 49%)を得た。TLC (15%EtOAc/85%ヘキサン) Rf 0.67; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 1.89 (s, 6H), 5.84 (s, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H); CI-MS m/z 273 [(M+H)⁺, 50%]

【0095】
【化21】



【0096】

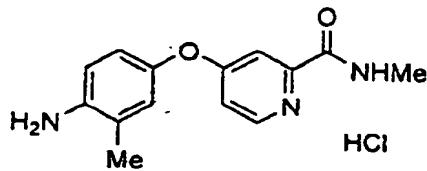
ステップ2; 5-t-ブチル-2-(2,5-ジメチルピロリル)アニリンの合成 H₂雰囲気 (バルーン) 下の1-(4-t-ブチル-2-ニトロフェニル)-2,5-ジメチルピロール (0.341g, 1.25mmol) と、10%Pd/C (0.056g) と、EtOAc (50ml) のスラリーを72時間かきませ、次にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、黄色固体として5-t-ブチル-2-(2,5-ジメチルピロリル)アニリン (0.30g, 99%)を得た。TLC (10%EtOAc/90%ヘキサン) Rf 0.43; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.28 (s, 9H), 1.87-1.91 (m, 8H), 5.85 (br s, 2H), 6.73-6.96 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H)

【0097】

A5. 求核芳香族置換によるアニリン類からアニリン類の一般的合成方法。4-(2-N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-メチルアニリン塩酸塩の合成。

【0098】

【化22】



[0099]

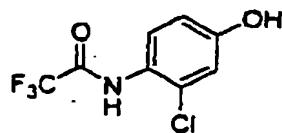
乾燥ジメチルアセタミド (75 ml) 中の 4 - アミノ - 3 - メチルフェノール (5.45 g, 44.25 mmol) の溶液をカリウム t - プトキサイド (10.86 g, 96.77 mmol) で処理し、黒色混合物をフラスコが室温になるまで室温でかきませた。次に中味を 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド (方法 A2, ステップ 3b; 7.52 g, 44.2 mmol) で処理し、110°Cで 8 時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、水 (75 ml) で希釈した。有機層を EtOAc (5 × 100 ml) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水 (200 ml) で洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮した。残渣の黒色オイルを Et₂O (50 ml) で処理し、超音波処理した。次に溶液を HCl (Et₂O 中 1M, 100 ml) で処理し、室温で 5 分攪拌した。得られた暗ピンク色固体 (7.04 g, 24.1 mmol) を溶液から濾取し、使用前 0°C で嫌気性条件下で貯蔵した。¹H - NMR (DMSO - d₆) δ 2.41 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 4.93 (br s, 2H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.99 (q, J = 4.8 Hz, 1H)

[0100]

A 6 . N - 保護、求核芳香族置換および脱保護によるヒドロキシアニリン類から アニリン類の一般的合成方法。4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロアニリンの合成。

[0 1 0 1]

【化 2 3】



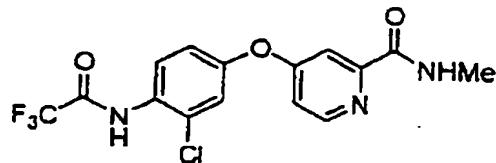
【0102】

ステップ1；3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)フェノールの合成 鉄(3.24g, 58.00mmol)をかきませながらTFA(200mL)へ加えた。このスラリーへ2-クロロ-4-ニトロフェノール(10.0g, 58.0mmol)

o I) と無水トリフルオロ酢酸 (20 ml) を加えた。この灰色スラリーを室温で 6 日かきませた。溶液から鉄を濾過し、残りの物質を減圧濃縮した。得られた灰色固体を水 (20 ml) に溶かした。得られた黄色の溶液へ飽和 NaHCO_3 溶液 (50 ml) を加えた。溶液から沈澱した固体は除去した。生成物が溶液から見えるように分離するまで (ミニバイアルを使用して決定) 濾液を NaHCO_3 溶液で処理した。僅かに濁った黄色溶液を EtOAc (3 × 125 ml) で抽出した。合併した有機層を飽和 NaCl 溶液 (125 ml) で洗い、乾燥 (MgSO_4) し、減圧濃縮した。 $^1\text{H-NMR}$ はニトロフェノール出発物質と、所望生成物 3 - クロロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチルアミノ) フェノールの 1 : 1 比であることを示した。粗製物質をさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0103】

【化24】

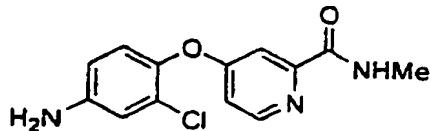


【0104】

ステップ 2 ; 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロフェニル (2 , 2 , 2 - トリフルオロ) アセタミドの合 成 乾燥ジメチルアセタミド (50 ml) 中の粗製 3 - クロロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチルアミノ) フェノール (5 . 62 g , 23 . 46 mmol) の溶液をカリウム t - ブトキサイド (5 . 16 g , 45 . 98 mmol) で処理し、褐色混合物をフラスコが室温へ冷めるまで室温でかきませる。得られた混合物を 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド (方法 A2 , ステップ 3b ; 1 . 99 g , 11 . 7 mmol) で処理し、100°Cでアルゴン下 4 日加熱した。黒色の反応混合物を室温へ冷却し、次に冷水 (100 ml) へ注いだ。混合物を EtOAc (3 × 75 ml) で抽出し、合併した有機層を減圧濃縮した。残渣の褐色オイルをカラムクロマトグラフィー (20 % EtOAc / 石油エーテルから 40 % EtOAc / 石油エーテルまでの勾配) により精製し、黄色固体として 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロフェニル - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ) アセタミド (8 . 59 g , 23 . 0 mmol) を得た。

【0105】

【化25】



【0106】

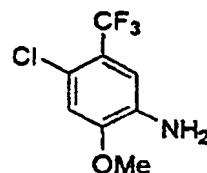
ステップ3；4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロアニリンの合成 乾燥4 - ジオキサン(20mI)中の粗製4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロフェニル - (2, 2, 2 - トルフルオロ)アセタミド(8.59g, 23.0mmol)溶液を1N NaOH溶液(20mI)で処理した。この褐色溶液を8時間攪拌し、この溶液へEtOAc(40mI)を加えた。緑色の有機層をEtOAc(3×40mI)で抽出し、そして溶媒を濃縮し、放置により固化する緑色オイルとして4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロアニリン(2.86g, 10.30mmol)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 5.51(s, 2H), 6.60(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.76(d, J=2.6, 1H), 7.03(d, J=8.5Hz, 1H), 7.07(dd, J=5.5, 2.6Hz, 1H), 7.27(d, J=2.6Hz, 1H), 8.46(d, J=5.5Hz, 1H), 8.75(q, J=4.8Hz, 1H)

【0107】

A7. アシリ化アニリンの脱保護のための一般的方法。4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)アニリンの合成。

【0108】

【化26】



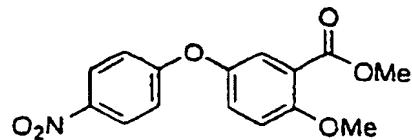
【0109】

6M HCl溶液(24mI)中の3 - クロロ - 6 - (N - アセチル) - 4 - (トリフルオロメチル)アニソール(4.00g, 14.95mmol)を還流温度へ1時間加熱した。得られた溶液を室温へ冷却し、その間に僅かに固化した。得られた混合物を水(20mI)で希釈し、溶液が塩基性になるまで固体NaOHと飽和NaHCO₃溶液の混合物で処理した。有機層をCH₂Cl₂(3×50mI)で抽出し、合併した有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮し、褐色オイルとして4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)アニリン(3.20g, 14.2mmol)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ3.84(s, 3H), 5.30(s, 2H), 7.01(s, 2H)

A8. ω - アルコキシ - ω - カルボキシフェニルアニリンの一般的合成法。4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - メトキシフェノキシ)アニリンの合成。

【0110】

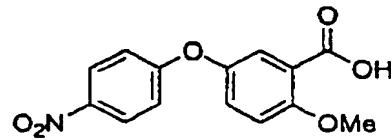
【化27】



【0111】

ステップ1；4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン 4-(3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(方法A13, ステップ1に記載したのと類似の態様で2,5-ジヒドロキシ安息香酸から製造; 12mmol)のアセトン(50ml)溶液へK₂CO₃(5g)とジメチル硫酸(3.5ml)を加えた。得られた混合物を還流温度で一夜加熱し、室温へ冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。得られた溶液を減圧濃縮し、SiO₂に吸収し、カラムクロマトグラフィー(50%EtOAc/50%ヘキサン)により精製し、黄色粉末として4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(3g)を得た。mp 115-118°C 【0112】

【化28】

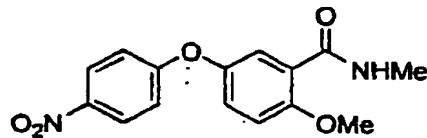


【0113】

ステップ2；4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン MeOH(45ml)中4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(1.2g)とKOH(0.33g)と水(5ml)の混合物を室温で一夜攪拌し、次に還流温度で4時間加熱した。得られた混合物を室温へ冷却し、減圧濃縮した。残渣を水(50ml)に溶かし、水性混合物を1N HCl溶液で酸性とした。得られた混合物をEtOAc(50ml)で抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮して4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(1.04g)を得た。

【0114】

【化29】



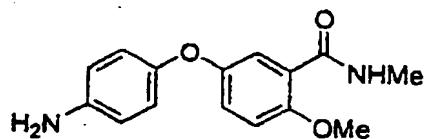
【0115】

ステップ3；4-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)-1-

ニトロベンゼン CH_2Cl_2 (12ml) 中の 4 - (3 - カルボキシ - 4 - メトキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (0.50g, 1.75mmol) 溶液へ SOCl_2 (0.64ml, 8.77mmol) を少しづつ加えた。得られた溶液を還流温度で 18 時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。得られた黄色固体を CH_2Cl_2 (3ml) に溶かし、得られた溶液をメチルアミン溶液 (THF 中 2.0M, 3.5ml, 7.03mmol) で少しづつ処理 (注意: ガス発生) し、室温で 4 時間かきませた。得られた混合物を 1N NaOH 溶液で処理し、 CH_2Cl_2 (23ml) で抽出した。有機層を乾燥し、減圧乾燥して黄色固体として 4 - (3 - N - メチルカルバモイル) - 4 - メトキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (0.50g, 95%) を得た。

【0116】

【化30】

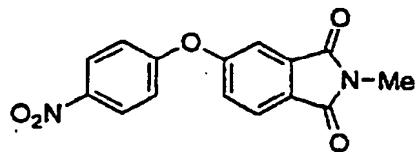


【0117】

ステップ 4 ; 4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - メトキシフェノキシ) アニリン EtOH (55ml) 中の 4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - メトキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (0.78g, 2.60mmol) と、10%Pd/C (0.20g) のスラリーを H_2 1気圧 (バルーン) のもとで 2.5 日攪拌し、セライトのパットを通して濾過した。得られた溶液を減圧濃縮し、灰白色固体として 4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - メトキシフェノキシ) アニリン (0.68g, 9.6%) を得た。TLC (0.1% Et₃N / 99.9% EtOAc) Rf 0.36 A9.① - アルキルフタルイミド含有アニリンの一般的合成方法。5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルイソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成。

【0118】

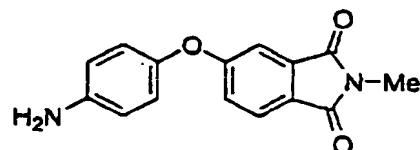
【化31】



ステップ 1 ; 5 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチルイソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成 DMF (15ml) 中 5 - (4 - ニトロフェノキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (A3ステップ2; 1.0g, 3.52mmol) と NaH (0.13g, 5.27mmol) のスラリーを室温で 1 時間攪拌し、コウ化メチル (0.3ml, 4.57mmol) で処理した。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、0°Cへ冷却し、水 (10ml)

I) で処理した。得られた固体を集め、減圧乾燥し、明黄色固体として 5 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - メチルイソイントリン - 1 , 3 - ジオン (0 . 87 g , 83 %) を得た。TLC (35 % EtOAc / 65 % ヘキサン) Rf 0 . 61 【0119】

【化32】



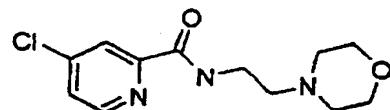
【0120】

ステップ2 ; 5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルイソイントリン - 1 , 3 - ジオンの合成 MeOH 中のニトロフェノキシ - 2 - メチルイソイントリン - 1 , 3 - ジオン (0 . 87 g , 2 . 78 mmol) と 10 % Pd / C (0 . 10 g) のスラリーを H₂ 1 気圧 (バルーン) 下で一夜攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、減圧濃縮した。得られた黄色固体を EtOAc (3 ml) に溶かし、 SiO₂ の詰物を通して濾過し (60 % EtOAc / 40 % ヘキサン) 黄色固体として 5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルイソイントリン - 1 , 3 - ジオン (0 . 67 g , 86 %) を得た。TLC (40 % EtOAc / 60 % ヘキサン) Rf 0 . 27 【0121】

A10. ω - アルコキシカルボニルアリール前駆体のアミンとの反応を経由する ω - カルバモイルアリールアニリン類の一般的合成法。4 - (2 - (N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) カルバモイル) ピリジルオキシ) アニリンの合成。

【0122】

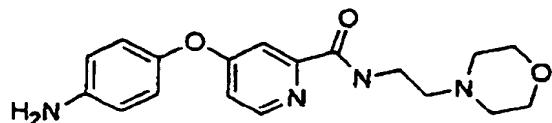
【化33】



【0123】

ステップ1 ; 4 - クロロ - 2 - (N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) カルバモイル) ピリジンの合成 THF (20 ml) 中の 4 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸メチル HCl 塩 (方法A2 , ステップ2 ; 1 . 01 g , 4 . 86 mmol) の溶液へ 4 (2 - アミノエチル) モルホリン (2 . 55 ml , 19 . 4 mmol) を滴下し、得られた溶液を還流温度で 20 時間加熱し、室温へ冷却し、水 (50 ml) で処理した。得られた混合物を EtOAc (50 ml) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮し、黄色オイルとして 4 - クロロ - 2 - (N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) カルバモイル) ピリジン (1 . 25 g , 95 %) を得た。TLC (10 % MeOH / 90 % EtOAc) Rf 0 . 50 【0124】

【化34】



【0125】

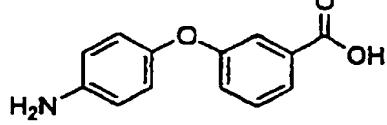
ステップ2: 4-(2-(4-(2-(4-aminophenoxy)pyridin-2-yl)methyl)acetamido)azepan-1-ylmethylamineの合成 DMF (8ml) 中の4-アミノフェノール (0.49g, 4.52mmol) とカリウムt-ブトキサイド (0.53g, 4.75mmol) の溶液を室温で2時間かきませ、次に4-クロロ-2-(4-(2-(4-aminophenoxy)pyridin-2-yl)methyl)acetamido)azepan-1-ylmethylamine (1.22g, 4.52mmol) および K_2CO_3 (0.31g, 2.26mmol) で順次処理した。得られた混合物を75°Cで一夜加熱し、室温へ冷却し、EtOAc (25ml) と飽和NaCl溶液 (25ml) の間に分離した。水相をEtOAc (25ml) で逆抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液 (3×25ml) で洗い、減圧濃縮した。得られた褐色固体をカラムクロマトグラフィー (58g; 100% EtOAc から 25% MeOH / 75% EtOAcまでの勾配) により精製し、4-(2-(4-(2-(4-aminophenoxy)pyridin-2-yl)methyl)acetamido)azepan-1-ylmethylamine (1.0g, 65%)を得た。TLC (10% MeOH / 90% EtOAc) Rf 0.32

【0126】

A11. ニトロアレーンのアリールアミンへの一般的還元方法。4-(3-カルボキシフェノキシ)アニリンの合成。

【0127】

【化35】



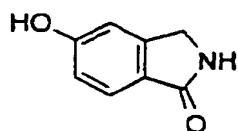
MeOH (120ml) 中の4-(3-カルボキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (5.38g, 20.7mmol) と 10% Pd/C (0.50g) のスラリーを H_2 霧囲気下 (バルーン) 2日攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、減圧濃縮して4-(3-カルボキシフェノキシ)アニリンを褐色固体 (2.26g, 48%) として得た。TLC (10% MeOH / 90% CH_2Cl_2) Rf 0.44 (縞状)

【0128】

A12. イソインドリノン含有アニリンの一般的合成法。4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンの合成。

【0129】

【化36】

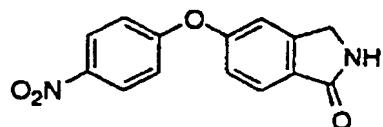


【0130】

ステップ1；5-ヒドロキシイソインドリン-1-オンの合成 AcOH (500ml) 中の5-ヒドロキシフルイミド (19.8g, 121mmol) 溶液へ亜鉛末 (47.6g, 729mmol) をゆっくりと分けて加え、次に混合物を還流温度で40分加熱し、熱時濾過し、減圧濃縮した。この反応を同じスケールで繰り返し、合併した油状残渣をカラムクロマトグラフィー (1.1kg SiO_2 ; 60% EtOAc / 40% ヘキサンから25% MeOH / 75% EtOAc までの勾配) により精製し、5-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (3.77g) を得た。TLC (100% EtOAc) R_f 0.17; HPLC ES-MS m/z $(M+H)^+$

【0131】

【化37】

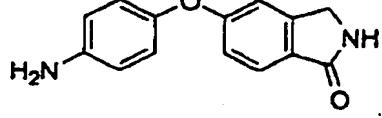


【0132】

ステップ2；4-(1-イソインドリン-5-イルオキシ)-1-ニトロベンゼン DMF 中 NaH (0.39g, 16.1mmol) のスラリーへ0°Cで5-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (2.0g, 13.4mmol) を少しづつ加えた。得られたスラリーを室温まで暖め、45分間攪拌し、次に4-フルオロ-1-ニトロベンゼンを加え、70°Cで3時間加熱した。混合物を0°Cへ冷却し、沈澱が生ずるまで水を滴下した。得られた固体を集め、暗黄色固体として4-(1-イソインドリン-5-イルオキシ)-1-ニトロベンゼン (3.23g, 89%) を得た。TLC (100% EtOAc) R_f 0.35

【0133】

【化38】



【0134】

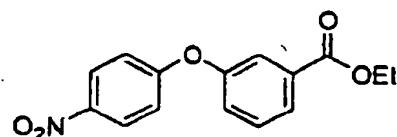
ステップ3；4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリン EtOH (50ml) 中の4-(1-イソインドリノン-5-イルオキシ)-1-ニトロベンゼン

(2.12 g, 7.8 mmol) と、10% Pd/C (0.20 g) のスラリーを H_2 霧囲気下 (バルーン) 4 時間攪拌し、セライトのパットを通して濾過した。濾過を減圧濃縮し、4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンを暗黄色固体として得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.15 【0135】

A13. EDCI 仲介アミド生成続いてニトロアレーン還元を経由する ω -カルバモイルアニリンの一般的合成法。4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンの合成。

【0136】

【化39】

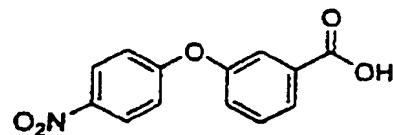


【0137】

ステップ1；4-(3-エトキシカルボニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼンの合成 DMF (125 ml) 中の 4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (16 ml, 150 mmol) と、3-ヒドロキシ安息香酸エチル (25 g, 150 mmol) と、 K_2CO_3 (41 g, 300 mmol) の混合物を還流温度で一夜加熱し、室温へ冷却し、水 (250 ml) で処理した。得られた混合物を EtOAc (3×150 ml) で抽出し、合併した有機層を水 (3×100 ml) と飽和 NaCl 溶液 (2×100 ml) で順次洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / 90% ヘキサン) により精製し、オイルとして 4-(3-エトキシカルボニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (38 g) を得た。

【0138】

【化40】



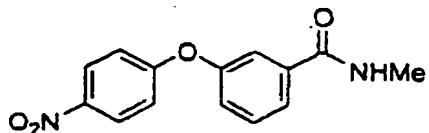
【0139】

ステップ2；4-(3-カルボキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼンの合成 3:1 THF / 水溶液 (75 ml) 中の 4-(3-エトキシカルボニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (5.14 g, 17.9 mmol) の激しくかきまぜた混合物へ水 (36 ml) 中の LiOH·H₂O (1.50 g, 35.8 mmol) 溶液を加えた。得られた混合物を 50°C で一夜加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮し、1M HCl 溶液で pH 2 へ調節した。得られた明黄色固体を濾取し、ヘキサンで洗い、4-(3-カルボキシフェノキシ)-1-

- ニトロベンゼン (4 . 4 0 g , 9 5 %) を得た。

【0 1 4 0】

【化4 1】

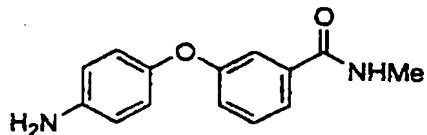


【0 1 4 1】

ステップ3；4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フエノキシ) - 1 - ニトロベンゼン CH_2Cl_2 (4 5 m l) 中の 4 - (3 - カルボキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (3 . 7 2 g , 1 4 . 4 mmol) と、 E D C I · H C I (3 . 6 3 g , 1 8 . 6 mmol) と、 N - メチルモルホリン (1 . 6 m l , 1 4 . 5 mmol) の混合物を室温で 3 日攪拌し、 次に減圧濃縮した。 残渣を E t O A c (5 0 m l) に溶かし、 混合物を 1 M H C I 溶液 (5 0 m l) で抽出した。 水層を E t O A c (2 × 5 0 m l) で逆抽出し、 合併した有機層を飽和 N a C I 溶液 (5 0 m l) で洗い、 乾燥 (M g S O ₄) し、 減圧濃縮し、 オイルとして 4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フエノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (1 . 8 9 g) を得た。

【0 1 4 2】

【化4 2】



【0 1 4 3】

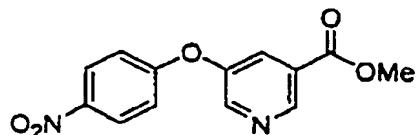
ステップ4；4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フエノキシ) アニリンの合 成 E t O A c (2 0 m l) 中の 4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フエノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (1 . 8 9 g , 6 . 9 5 mmol) と 10 % P d / C (0 . 2 4 g) のスラリーを H ₂ 雾囲気下 (バルーン) 一夜攪拌した。 得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、 減圧濃縮し、 残渣をカラムクロマトグラフィー (5 % M e O H / 9 5 % C H ₂ C l ₂) により精製した。 得られたオイルは真空下一夜で固化し、 黄色固体として 4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フエノキシ) アニリン (0 . 9 5 g , 5 6 %) を与えた。

【0 1 4 4】

A 1 4 . E D C I 仲介アミド生成続いてニトロアレーン還元を経由する ω - カルバモイルアニリンの合成。 4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンの合成。

【0145】

【化43】

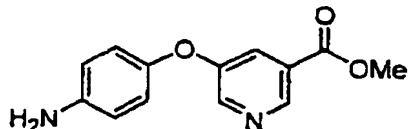


【0146】

ステップ1；4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼンの合成 DMF (20 ml) 中の NaH (0.63 g , 26.1 mmol) のスラリーへ DMF (10 ml) 中の 5 - ヒドロキシニコチン酸メチル (2.0 g , 13.1 mmol) を加えた。得られた混合物を DMF (10 ml) 中の 4 - フルオロニトロベンゼン (1.4 ml , 13.1 mmol) 溶液へ加え、70°Cで一夜加熱し、室温へ冷却し、MeOH (5 ml) 次いで水 (50 ml) で処理した。得られた混合物を EtOAc (100 ml) で抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / 70% ヘキサン) により精製し、4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼン (0.60 g) を得た。

【0147】

【化44】



【0148】

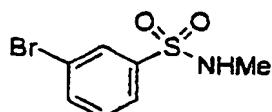
ステップ2；4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンの合成 MeOH / EtOAc 中 4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼン (0.60 g , 2.20 mmol) および 10% Pd / C のスラリーを H₂ 雰囲気下 (バルーン) 72時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液は減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / 90% ヘキサンから 30% EtOAc / 70% への勾配) により精製し、4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリン (0.28 g , 60%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.92 (s , 3H) , 6.71 (d , 2H) , 6.89 (d , 2H) , 7.73 (d , 1H) , 8.51 (d , 1H) , 8.87 (d , 1H)

【0149】

A15. 求電子性ニトロ化次いで還元によるアニリンの合成。4 - (3 - メチルスルファモイルフェノキシ) アニリンの合成。

【0150】

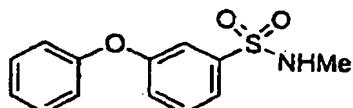
【化45】



ステップ1；N - メチル - 3 - ブロモベンゼンスルホンアミドの合成 THF (15 ml) 中の 3 - ブロモベンゼンスルホニルクロライド (2 . 5 g , 11 . 2 mmol) 溶液へ°Cにおいてメチルアミン (THF 中 2 . 0 M ; 28 ml , 56 mmol) を加えた。得られた溶液を室温へ暖め、室温で一夜攪拌した。得られた混合物を EtOAc (25 ml) と 1M HCl 溶液 (25 ml) 間で分離し、水相を EtOAc (2 × 25 ml) で逆抽出した。合併した有機層を水 (2 × 25 ml) と飽和 NaCl 溶液 (25 ml) で順次洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮し、白色固体として N - メチル - 3 - ブロモベンゼンスルホンアミド (2 . 8 g , 99 %) を得た。

【0151】

【化46】

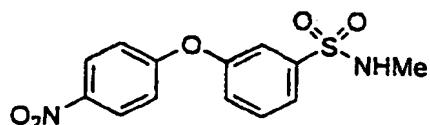


【0152】

ステップ2；4 - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニルオキシ) ベンゼンの合成 DMF (25 ml) 中のフェノール (1 . 9 g , 20 mmol) と、 K₂CO₃ (6 . 0 g , 40 mmol) と、 CuI (4 g , 20 mmol) のスラリーへ N - メチル - 3 - ブロモベンゼンスルホンアミド (2 . 5 g , 10 mmol) を加え、得られた混合物を還流温度で一夜攪拌し、室温へ冷却し、 EtOAc (50 ml) と 1M HCl 溶液 (50 ml) の間で分離した。水層を EtOAc (2 × 50 ml) で逆抽出し、合併した有機相を水 (2 × 50 ml) と飽和 NaCl 溶液 (50 ml) で順次洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮した。残渣のオイルをカラムクロマトグラフィー (30 % EtOAc / 70 % ヘキサン) により精製し、 4 - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェノトキシ) ベンゼン (0 . 30 g) を得た。

【0153】

【化47】

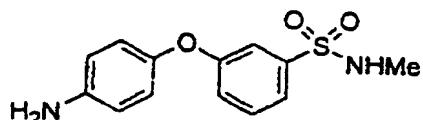


【0154】

ステップ3；4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)-1-ニトロベンゼンの合成 TFA (6ml) 中の4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)ベンゼン (0.30g, 1.14mmol) 溶液へNaNO₂ (0.097g, 1.14mmol) を5分にわたって少しづつ加えた。得られた溶液を-10°Cで1時間かきませ、室温へ暖め、減圧濃縮した。残渣をEtOAc (10ml) と水 (10ml) の間で分離し、有機相を水 (10ml) と飽和NaCl溶液 (10ml) で順次洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮して4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)-1-ニトロベンゼン (0.20g) を得た。この物質はさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0155】

【化48】



【0156】

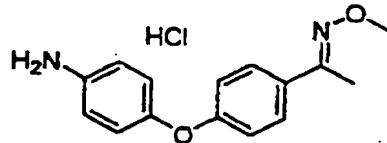
ステップ4；4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)アニリンの合成 EtOAc (20ml) 中の4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)-1-ニトロベンゼン (0.30g) と10%Pd/C (0.030g) のスラリーをH₂雰囲気下 (バルーン) 一夜攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (30%EtOAc 170%ヘキサン) により精製し、4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)アニリン (0.070g) を得た。

【0157】

A16. ω -ケトンの修飾。4-(4-(1-(N-メトキシ)イミノエチル)フェノキシアニリンHCl塩の合成。

【0158】

【化49】



【0159】

4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンHCl塩 (方法A13, ステップ4に類似の様で製造; 1.0g, 3.89mmol) のEtOH (10ml) とピリジン (1.0ml) 混液中のスラリーへO-メチルヒドロキシルアミンHCl塩 (0.65g, 7.78mmol) を5分にわたって少しづつ加えた。得られた混合物を減圧濃縮して4-(4-(O-メチルヒドロキシルアミノ)フェノキシ)アニリンHCl塩 (0.65g) を得た。

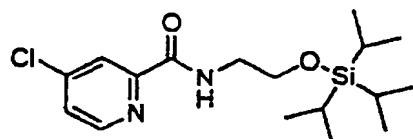
mmol, 2.0当量)を加えた。得られた混合物を還流温度で30分間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。得られた固体を水(10ml)とこね、水で洗い、黄色固体として4-(4-(1-(N-メトキシ)イミノエチル)フェノキシアニリンHCl塩(0.85g)を得た。TLC(50%EtOAc/50%石油エーテル)Rf 0.78; ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 3.90(s, 3H), 5.70(s, 3H); HPLC-MS m/z [(m+H)⁺]

【0160】

A17. N-(ω-シリルオキシアルキル)アミドの合成。4-(4-(2-(N-2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシアニリンの合成。

【0161】

【化50】

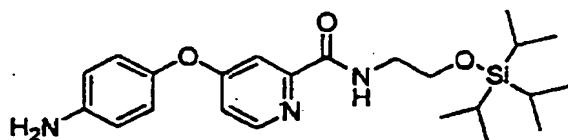


【0162】

ステップ1; 4-クロロ-N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルピリジン-2-カルボキサマイド無水DMF(7ml)中の4-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボキサマイド(方法A2,ステップ3bに類似の態様で製造; 1.5g, 7.5mmol, 1.1当量)とイミダゾール(1.12g, 16.4mmol, 2.2当量)を加えた。得られた黄色溶液を室温で3時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を水(10ml)とEtOAc(10ml)の間で分離し、水相をEtOAcで抽出した。合併した有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮し、オレンジ色オイルとして4-クロロ-N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルピリジンカルボキサマイド(2.32g, 88%)を得た。このものはさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0163】

【化51】



【0164】

ステップ2; 4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシアニリン)無水DMF(8ml)中の4-ヒドロキシアニリン(0.70g, 6.0mmol)溶液へカリウムp-t-ブトキサイド(0.67g,

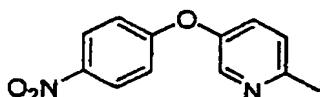
6.0 mmol, 1当量)を一時に加えた(発熱した)。この混合物が室温へ冷えた時、DMF(4ml)中の4-クロロ-2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチル)ピリジンカルボキサマイド(2.32g, 6mmol, 1当量)を加え、次いでK₂CO₃(0.42g, 3.0mmol, 0.50当量)を加えた。得られた混合物を氷水浴で0°Cへ冷し、次に水(約1ml)をゆっくり滴下した。有機層をEtOAc(3×10ml)で抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液(20ml)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。褐色の油状残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 30%EtOAc/70%石油エーテル)で精製し、褐色オイルとして4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシアニリン(0.99g, 38%)を得た。

【0165】

A18.2-エチルピリジンの酸化を経由する2-ピリジンカルボキシレートエステルの合成。4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンの合成。

【0166】

【化52】

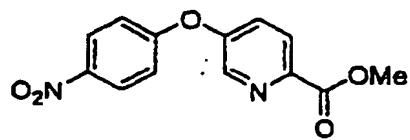


【0167】

ステップ1；4-(5-(2-メチル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼン DMF(100ml)中5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(10.0g, 91.6mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(9.8ml, 91.6mmol, 1当量)、K₂CO₃(25g, 183mmol, 2.0当量)の混合物を還流温度で一夜加熱した。得られた混合物を室温へ冷却し、水(200ml)で処理し、EtOAc(3×100ml)で抽出した。合併した有機層を水(2×100ml)および飽和NaCl溶液(100ml)で順次洗い、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮し、褐色固体として4-(5-(2-メチル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼン(12.3g)を得た。

【0168】

【化53】



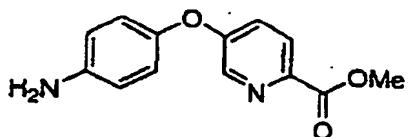
【0169】

ステップ2；4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼンの合成 ピリジン(20ml)中4-(5-(2-メチル)ピリジルオキシ)-1-ニ

トロベンゼン (1.70 g, 7.39 mmol) と二酸化セレン (2.50 g, 22.2 mmol, 3.0当量) の混合物を還流温度で5時間加熱し、室温へ冷却した。得られたスラリーを濾過し、減圧濃縮した。残渣をMeOH (100ml) に溶かし、溶液を濃HCl溶液 (7ml) で処理し、次に還流温度で3時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。残渣をEtOAc (50ml) と1N NaOH (50ml) の間で分離した。水層をEtOAc (2×50ml) で抽出し、合併した有機層を水 (2×50ml) と飽和NaCl溶液 (50ml) で順次洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 50%EtOAc/50%ヘキサン) により精製し、4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼン (0.70 g) を得た。

【0170】

【化54】



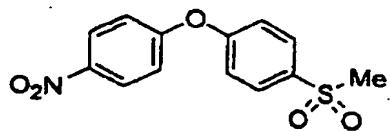
【0171】

ステップ3；4-(5-(3-メトキシカルボニル)ピリジルトキシ)アニリンの合成 EtOAc (20ml) と MeOH (5ml) の混液中の 4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼン (0.50 g) と 10%Pd/C (0.050 g) のスラリーを一夜H₂ 霧囲気F (バルーン) に置いた。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 70%EtOAc/30%ヘキサン) により精製し、4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリン (0.40 g) を得た。

A 19. ω -スルホニルアニリンの合成。4-(4-メチルスルホニルフェニルオキシ)アニリンの合成。

【0172】

【化55】



【0173】

ステップ1；4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼン CH₂Cl₂ (75ml) 中の 4-(4-メチルチオフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (2.0 g, 7.7 mmol) 溶液へ 0°C で m-CPBA (57~86%, 4.0 g) をゆっくり加

え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を1N NaOH溶液(25mI)で処理した。有機層を1N NaOH溶液(25mI)、水(25mI)および飽和NaCl溶液(25mI)で順次洗い、乾燥(MgSO₄)し、減圧乾燥し、固体として4-(4-メチルスルホニルオキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。

【0174】

ステップ2；4-(4-メチルスルホニルオキシ)-1-ニトロベンゼンを方法A18、ステップ3に記載したのと類似の態様でアニリンへ還元した。

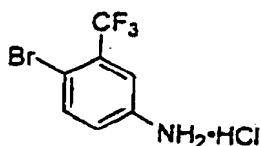
【0175】

B. 尿素前駆体の合成。

B1. CDIを用いたアニリンからのイソシアネートの合成。4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートの合成。

【0176】

【化56】

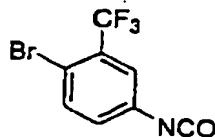


【0177】

ステップ1；4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンHCl塩の合成 E t₂O (500mI)中の4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(64g, 267mmol)溶液へHCl溶液(E t₂O中1M, 300mI)を滴下し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。得られたピンク白色の沈澱を濾過によって除去し、E t₂O (50mI)で洗い、5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンHCl塩(73g, 98%)を得た。

【0178】

【化57】



【0179】

ステップ2；4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートの合成 トルエン(278mI)中の4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンHCl塩(36.8g, 133mmol)懸濁液へトリクロロメチルクロロホルムを滴下し、得られた混合物を還流温度で18時間加熱した。得られた混合物を減圧濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(500mI)で処理し、減圧濃縮した。CH₂Cl₂処理/濃縮プロトコール

を繰返し、得られたコハク色オイルを - 20 °C で 16 時間貯蔵し、黄褐色固体として 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (35.1 g, 86%) を得た。GC-MS m/z 265 (M^+)

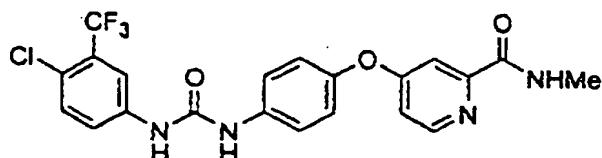
[0180]

C. 尿素の生成方法。

C 1 a . イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素 の合成。

[0 1 8 1]

【化5.8】



[0182]

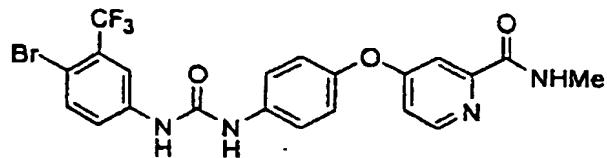
CH_2Cl_2 (35 ml) 中 4 - クロロ - 3 - (トリメチル)フェニルイソシアネート (14.60 g, 65.90 mmol) の溶液を CH_2Cl_2 (35 ml) 中の 4 - (2 - (N - メチルカルボニル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリン (方法 A 2, ステップ 4; 16.0 g, 65.77 mmol) の懸濁液へ 0°C で滴下した。得られた混合物を室温で 22 時間攪拌した。得られた黄色固体を濾取し、 CH_2Cl_2 (2 × 30 ml) で洗い、減圧下 (約 1 mmHg) 乾燥し、灰白色固体として N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ)フェニル) 尿素 (28.5 g, 93%) を得た。mp 207 - 209°C; ^1H - NMR (DMSO-d_6) δ 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 465 [(M+H) $^+$]

[0183]

C 1 b . イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - (4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素 の合成。

[0 1 8 4]

【化 5 9】



[0185]

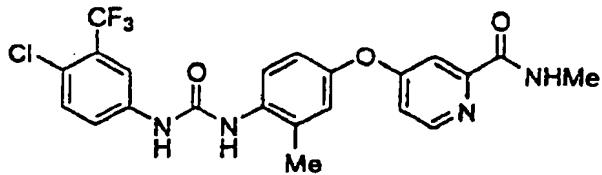
CH_2Cl_2 (80 ml) 中の 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (方法 B 1, ステップ 2; 8.0 g, 30.1 mmol) 溶液を CH_2Cl_2 (40 ml) 中の 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリン (方法 A 2, ステップ 4; 7.0 g, 28.8 mmol) 溶液へ 0°C で滴下した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた黄色固体を濾取し、 CH_2Cl_2 (2 × 50 ml) で洗い、減圧下 (約 1 mmHg) 40°C で乾燥し、N - (4 - プロモ - 3 - (トリメチルフルオロ) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素を淡黄色固体 (13.2 g, 90%) として得た。mp 203 - 205°C; ^1H - NMR (DMSO-d_6) δ 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 509 [(M+H)⁺].

〔0186〕

C 1 c . イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - メチル - 4 - (2 - N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素の合成。

【0 1 8 7】

【化 6 0】



【0188】

CH₂Cl₂ (1 ml) 中の 2-メチル-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリン (方法 A 5; 0.11 g, 0.45 mmol) 溶液を Et₃N (0.16 ml) と 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (0.10 g, 0.45 mmol) で処理した。得られた褐色溶液を室温で 6 日攪拌し、

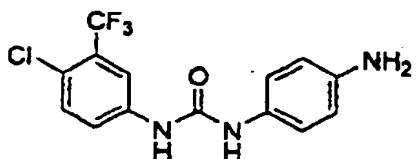
次に水(3ml)で処理した。水層をEtOAc(3×5ml)で逆抽出し、有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮して褐色オイルとしてN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-メチル-4-(2-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素(0.11g, 0.22mmol)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ2.27(s, 3H), 2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 7.03(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 7.11(d, J=2.9Hz, 1H), 7.15(dd, J=5.5, 2.6Hz, 1H), 7.38(d, J=2.6Hz, 1H), 7.62(appd, J=2.6Hz, 2H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.50(d, J=5.5Hz, 1H), 8.78(q, J=5.2Hz, 1H), 9.52(s, 1H); HPLC ES-MS m/z 479 ((M+H)⁺)

【0189】

C1d. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-アミノフェニル)尿素の合成。

【0190】

【化61】



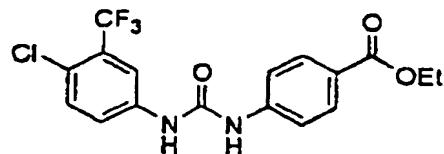
【0191】

CH₂Cl₂(308ml)中の4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(2.77g, 10.3mmol)溶液へp-フェニレンジアミン(3.32g, 30.7mmol)を一時に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂(100ml)で処理し、減圧濃縮した。得られたピンク色固体をEtOAc(10ml)とMeOH(15ml)の混液へ溶かし、透明な溶液を0.05N HCl溶液で洗った。有機層を減圧濃縮し、不純なN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-アミノフェニル)尿素(3.3g)を得た。TLC(100%EtOAc)Rf 0.72 【0192】

C1e. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-エトキシカルボニルフェニル)尿素の合成。

【0193】

【化62】

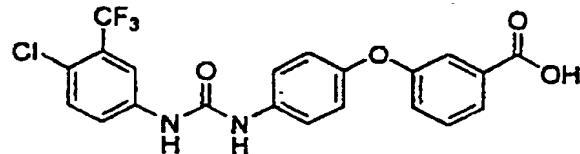


【0194】

CH_2Cl_2 (30ml) 中の 4 - イソシアナート安息香酸エチル (3.14g, 16.4 mmol) 溶液へ 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (3.31g, 16.4 mmol) を加え、溶液を室温で一夜攪拌した。得られたスラリーを CH_2Cl_2 (50ml) で希釈し、濾過し、白色固体として N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - エトキシカルボニルフェニル) 尿素 (5.93g, 97%) を得た。TLC (40% EtOAc / 60% ヘキサン) Rf 0.44 【0195】 C1f. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素の合成。

【0196】

【化63】



【0197】

CH_2Cl_2 (8ml) 中の 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (1.21g, 5.46mmol) 溶液へ 4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリン (方法A11; 0.81g, 5.76mmol) を加え、得られた混合物を室温で一夜攪拌し、MeOH (8ml) で処理し、さらに2時間攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。得られた褐色固体を 1 : 1 EtOAc / ヘキサン溶液でこね、灰白色固体として N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素 (1.21g, 76%) を得た。

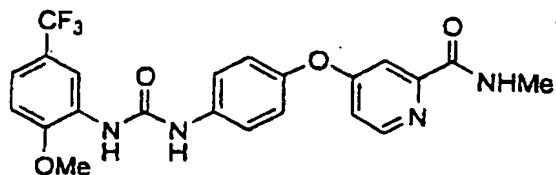
【0198】

C2a. アニリンと N, N' - カルボニルジイミダゾールとの反応 次いで第2のアニリンの付加による尿素合成のための一般方法。

N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素の合成。

【0199】

【化64】



[0200]

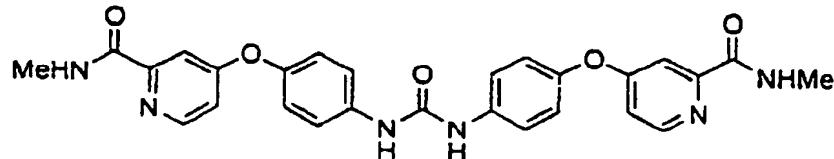
無水CH₂Cl₂(15ml)中の2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(0.15g)の溶液へ0°CにおいてCDI(0.13g)を加えた。得られた溶液を1時間で室温へ暖め、室温で16時間攪拌し、次に4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリン(0.18g)と処理した。得られた黄色溶液を室温で72時間攪拌し、H₂O(125ml)で処理した。得られた水性混合物をEtOAc(2×150ml)で抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液(100ml)で洗い、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。残渣をこね(90%EtOAc/10%ヘキサン)、得られた白色固体を濾過して集め、EtOAcで洗った。濾液を減圧濃縮し、残渣のオイルをカラムクロマトグラフィ(33%EtOAc/67%ヘキサンから50%EtOAc/50%ヘキサンまでの勾配)により精製し、明黄色固体としてN-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル尿素(0.098g, 30%)を得た。TLC(100%EtOAc)Rf 0.62; ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 2.76(d, J=4.8Hz, 3H), 3.96(s, 3H), 7.1-7.6(m, 11H), 8.4-8.6(m, 11H), 8.75(d, J=4.8Hz, 1H), 9.55(s, 1H); FAB-MS m/z 461[(M+H)⁺]

【0201】

C 2 b . アニリンと N , N' - カルボニルジイミダゾールとの反応 次いで第 2 のアニリンの付加による尿素合成のための一般的方法。 N , N' - カルボニルジイミダゾール反応操作の副生成物としての対称尿素。 ビス (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリピルオキシ) フェニル) 尿素。

【0202】

【化 6 5】



[0203]

無水 CH_2Cl_2 (15 ml) 中の 3 - アミノ - 2 - メトキシキノリン (0.14 g) の溶

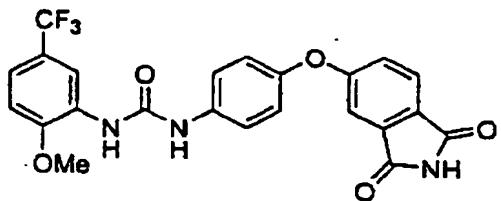
液へかきませながら CDI (0 . 13 g) を 0 °C において加えた。得られた溶液を 1 時間にわたって室温へ暖め、室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリン (0 . 18 g) で処理し、得られた黄色の溶液を室温で 72 時間攪拌し、次に水 (125 ml) で処理した。得られた水性混合物を EtOAc (2 × 150 ml) で抽出し、合併した有機層を飽和 NaCl 溶液 (100 ml) で洗い、減圧濃縮した。残渣をこね (90% EtOAc / 10% ヘキサン) 、得られた白色固体を濾取し、EtOAc で洗い、ビス (4 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素 (0 . 081 g , 44%) を得た。 TLC (100% EtOAc) Rf 0 . 50 ; ¹H - NMR (DMSO - d₆) δ 2 . 76 (d , J = 5 . 1 Hz , 6 H) , 7 . 1 - 7 . 6 (m , 12 H) , 8 . 48 (d , J = 5 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 75 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H) , 8 . 86 (s , 2 H) ; HPLCES - MS m/z 513 [(M+H)⁺]

【0204】

C2c. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (1 , 3 - ジオキソインドリン - 5 - イルオキシ) フェニル尿素の合成。

【0205】

【化66】



【0206】

CH₂Cl (1 . 5 ml) 中 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (0 . 10 g , 0 . 47 mmol) の溶液へ攪拌下 5 - (4 - アミノフェノキシ) インドリン - 1 , 3 - ジオン (方法 A3 , ステップ 3 ; 0 . 12 g , 0 . 47 mmol) を一時に加えた。得られた混合物を 12 時間攪拌し、次に CH₂Cl₂ (10 ml) と MeOH (5 ml) で処理した。得られた混合物を 1N HCl 溶液 (15 ml) と飽和 NaCl 溶液 (15 ml) で順次洗い、乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮し、白色固体として N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (1 , 3 - ジオキソインドリン - 5 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (0 . 2 g , 96%) を得た。 TLC (70% EtOAc / 30% ヘキサン) Rf 0 . 50 ; ¹H - NMR (DMSO - d₆) δ 3 . 95 (s , 3 H) , 7 . 31 - 7 . 10 (m , 6 H) , 7 . 37 (d , J = 9 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 80 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 53 (br s , 2 H) , 9 . 57 (s , 1 H) , 11 . 27 (br s , 1 H) ; HPLCES - MS m/

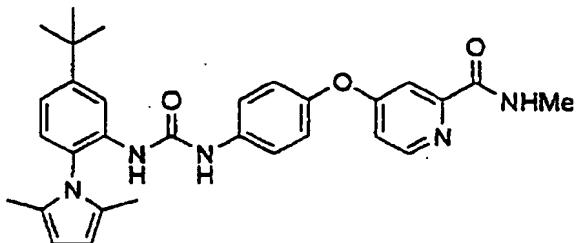
z 472.0 [(M+H)⁺, 100%]

【0207】

C 2 d. アニリンとN,N'-カルボニルジイミダゾールとの反応次いで第2のアニリンの付加による尿素合成の一般的な方法。N-(5-(t-ブチル)-2-(2,5-ジメチルピロリル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素の合成。

【0208】

【化67】



【0209】

CH₂Cl₂ (2ml) 中の CDI (0.21g, 1.30mmol) 溶液へ攪拌下 5-(t-ブチル)-2-(2,5-ジメチルピロリル) アニリン (方法 A 4, ステップ 2; 0.30g, 1.24mmol) を一時に加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に 4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ) アニリン (0.065g, 0.267mmol) を一時に加えた。得られた混合物を一夜 36°C で加熱し、室温へ冷却し、EtOAc (5ml) で希釈した。得られた混合物を水 (15ml) および 1N HCl 溶液 (15ml) で順次洗い、乾燥し、シリカゲルパッド (50g) を通して濾過し、黄色固体として N-(5-(t-ブチル)-2-(2,5-ジメチルピロリル)フェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ) 尿素 (0.033g, 24%) を得た。TLC (40% EtOAc / 60% ヘキサン) R_f 0.24; ¹H-NMR (アセトン-d₆) δ 1.37 (s, 9H), 1.89 (s, 6H), 2.89 (d, J = 4.8Hz, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.87-7.20 (m, 6H), 7.17 (dd, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 8.43 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H); HPLC ES-MS 512 [(M+H)⁺, 100%]

【0210】

C 3. トリホスゲンを用いるジフェニル尿素合成の組合せ方法。

連結すべきアニリンの一方をジクロロエタンに溶解した (0.10M)。この溶液をジクロロエタン (1ml) を含む 8ml バイアル (0.5ml) へ加えた。これへビス(トリクロロメチル)カーボネート溶液 (ジクロロエタン中 0.12M, 0.2ml, 0.4 当量) を加え、次いでジイソプロピルエチルアミン (ジクロロエタン中 0.35M, 0.2ml, 1.2 当量) を加えた。バイアルをキャップし、80°C で 5 時間加熱し、約 10 時

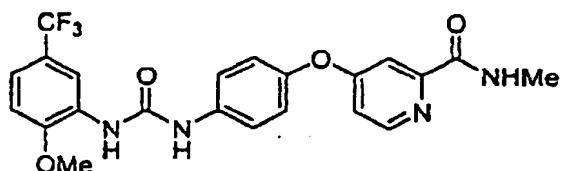
間で室温へ冷却した。第2のアニリンを加え、(ジクロロエタン中0.10M, 0.5mI, 1.0当量)、次いでジイソプロピルエチルアミン(ジクロロエタン中0.35M, 0.2mI, 1.2当量)を加えた。得られた混合物を80°Cで4時間加熱し、室温へ冷却し、MeOH(0.5mI)で処理した。得られた混合物を減圧濃縮し、逆相HPLCで精製した。

【0211】

C4. アニリンとホスゲンとの反応次いで第2のアニリンの付加による尿素合成の一般的な方法。N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素の合成。

【0212】

【化68】



【0213】

CH₂Cl₂(20mI)中のホスゲン(トルエン中1.9M, 2.07mI, 0.21g, 1.30mmol)の溶液へ0°Cで攪拌下無水ピリジン(0.32mI)次いで2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(0.75g)を加えた。黄色の混合物を1時間攪拌し、次に減圧濃縮した。得られた固体をトルエン(20mI)へ加え、次いで4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリン(方法A2のように調製, 0.30g)を加え、得られた懸濁液80°Cで20時間加熱し、室温へ冷却した。得られた混合物を水(100mI)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(2~3mI)で塩基性とした。この塩基性溶液をEtOAc(2×250mI)で抽出し、有機層を別々に飽和NaCl溶液で洗い、合併し、乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。得られたピンク褐色の残渣をMeOHに溶かし、SiO₂(100g)に吸収した。カラムクロマトグラフィー(300g SiO₂; 1%Et₃N/33%EtOAc/66%ヘキサンから1%Et₃N/99%EtOAcへ1%Et₃N/20%MeOH/79%EtOAcへの勾配)、次いで減圧下45°Cでの濃縮は暖かいEtOAc溶液を与えた。これをヘキサン(10mI)で処理するとN-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素がゆっくり結晶(0.44g)を形成した。TLC(1%Et₃N/99%EtOAc)Rf 0.40

【0214】

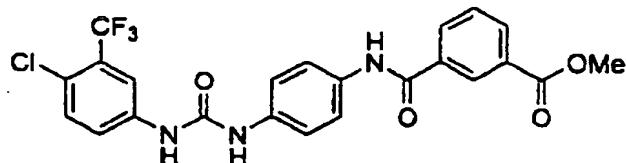
D. 尿素の相互変換。

N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-メトキシカルボニルフェニル)カルボキシアミノフェニル)尿素の合成。

D 1 a. ω -アミノフェニル尿素の ω -アロイルアミノ尿素への変換。N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイル) フェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素の合成。

【0215】

【化69】



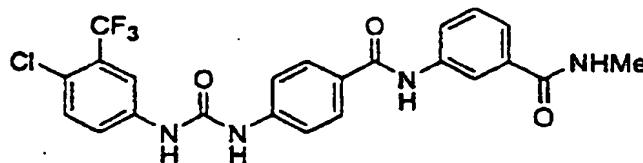
【0216】

DMF (8 ml) 中、N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - アミノフェニル) 尿素 (方法C 1d; 0.050 g, 1.52 mmol) 、モノメチルイソフタレート (0.25 g, 1.38 mmol) , HOBt · H₂O (0.41 g, 3.03 mmol) および N - メチルモルホリン (0.33 ml, 3.03 mmol) の溶液へ EDCI · HCl (0.29 g, 1.52 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、EtOAc (25 ml) で希釈し、水 (25 ml) および飽和 NaHCO₃ 溶液 (25 ml) で順次洗った。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、減圧濃縮した。得られた固体を EtOAc 溶液 (80% EtOAc / 20% ヘキサン) でこね、N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素 (0.27 g, 43%) を得た。mp 121 - 122°C; TLC (80% EtOAc / 20% ヘキサン) Rf 0.75 【0217】

D 1 b. ω -カルボキシフェニル尿素の ω - (アリールカルバモイル) フェニル 尿素への変換。N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイルフェニル) カルバモイルフェニル) 尿素の合成。

【0218】

【化70】



【0219】

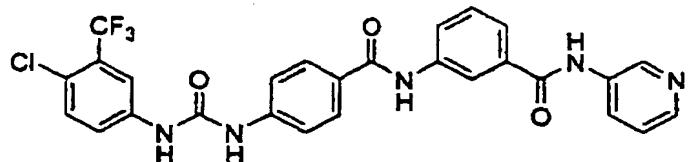
DMF (3 ml) 中の N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイルフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素 (0.14 g, 0.48 mmol) 、3 - メチルカルバモイルアニリン (0.080 g, 0.55

mmol)、HOBt・H₂O (0.14 g, 1.07 mmol) およびN-メチルモルホリン (0.5 ml, 1.07 mmol) の溶液へ0°CにおいてEDCI・HCl (0.10 g, 0.53 mmol) を加えた。得られた混合物を室温へ暖め、一夜攪拌した。得られた混合物を水 (10 ml) で処理し、EtOAc (25 ml) で抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた黄色固体をEtOAc (3 ml) に溶かし、シリカゲルパッドを通して濾過し (17 g, 70% EtOAc / 30% ヘキサンから 10% MeOH / 90% EtOAcまでの勾配)、白色固体としてN-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-メチルカルバモイルフェニル)カルバモイルフェニル)尿素 (0.097 g, 41%)を得た。mp 225-229°C; TLC (100% EtOAc) Rf 0.23 【0220】

D1c. ω -カルボキシフェニル尿素の ω - (アリールカルバモイル)フェニル尿素への変換の組合せアプローチ。N-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(N-(3-ピリジル)カルバモイル)フェニル)カルバモイル)フェニル)尿素の合成。

【0221】

【化71】



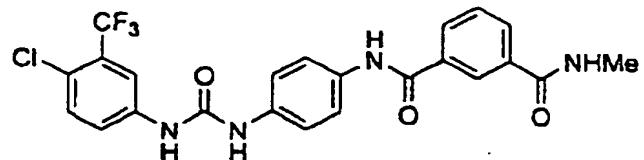
【0222】

1,2-ジクロロエタン (1 ml) 中のN-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-カルボキシフェニル)尿素 (方法C1f; 0.030 g, 0.067 mmol) とN-シクロヘキシリ-N-(メチルポリスチレン)カルボイミド (55 mg) の混合物をCH₂Cl₂ 中の3-アミノピリジン溶液 (1 M; 0.074 ml, 0.074 mmol) で処理した。(不溶もしくは懸濁の場合は少量のDMSOを加えた。) 得られた混合物を36°Cで一夜加熱し、濁った反応混合物をTHF (1 ml) で処理し、加熱を18時間続けた。得られた混合物を36°Cで72時間攪拌し、室温へ冷却し、濾過した。得られた溶液をシリカゲル (1 g) の詰物を通して濾過した。減圧下の濃縮はN-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(N-(3-(N-(3-ピリジル)カルバモイル)フェニル)カルバモイル)フェニル)尿素 (0.024 g, 59%) を与えた。TLC (70% EtOAc / 30% ヘキサン) Rf 0.12 【0223】

D2. ω -カルボアルコキシアリール尿素の ω -カルバモイルアリール尿素への変換。N-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-メチルカルバモイルフェニル)カルボキシアミノフェニル)尿素の合成。

【0224】

【化 7 2】



[0225]

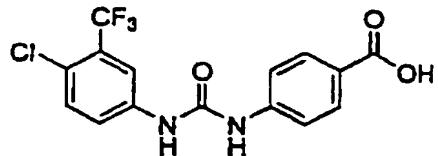
N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - カルボメトキシフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素のサンプル (0 . 17 g , 0 . 34 mmol) ヘメチルアミン (THF 中 2 M ; 1 ml , 1 . 7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、減圧濃縮し、白色固体として N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイルフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素を得た。mp 247°C ; TLC (100% EtOAc) Rf 0 . 35 【 0226 】

D.3. ② - 力儿森飞儿口走

D 3 : ω -カルボカルボイソチオカルボ尿素の ω -カルボイソチオカルボ尿素への変換。N'-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-カルボキシフェニル)尿素の合成。

[0227]

【化 7 3】



[0228]

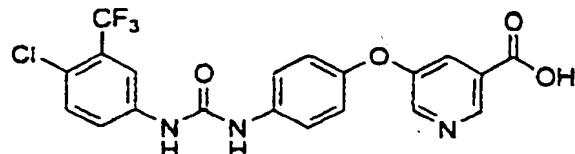
MeOH (75 ml) 中の N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル)フェニル) - N' - (4 - エトキシカルボニルフェニル) 尿素 (方法 C 1 e; 5.93 g, 15.3 mmol) スラリーへ KOH 水溶液 (2.5 N, 10 ml, 23 mmol) を加えた。得られた混合物を還流温度で 12 時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。残渣を水 (50 ml) で希釈し、1N HCl 溶液で処理して pH 2~3 とした。得られた固体を集め、減圧下乾燥し、白色固体として N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル)フェニル) - N' - (4 - カルボキシフェニル) 尿素 (5.05 g, 92%) を得た。

[0229]

D 4. ω -アルコキシエステルの ω -アルキルアミドへの変換。N-(4-クロロ-3-((トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素の合成。

[0230]

[化7.4]

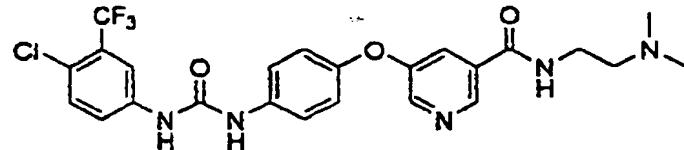


[0231]

ステップ1；N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ((4 - (3 - (5 - カルボキシピリジル) オキシフェニル尿 素の合成 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - (5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシフェニル) 尿素は、方法C 1 a に類似の方法で 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと、4 - (3 - (5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシアニリン (方法A 1 4 , ステップ2) とから合成した。MeOH (10ml) 中の N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ((4 - (3 - (5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシフェニル) 尿素 (0.26g , 0.56mmol) 懸濁液を水 (1ml) の KOH (0.14g , 2.5mmol) 溶液で処理し、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を 1N HCl 溶液で pH 3 に調節し、生成した沈殿を濾取り、水洗した。得られた固体を EtOH (10ml) に溶かし、溶液を減圧濃縮した。この EtOH / 濃縮操作を 2 回繰返し、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - (5 - カルボキシピリジン) オキシフェニル) 尿素 (0.18g , 71%) を得た。

【0232】

【化 7 5】



[0 2 3 3]

ステップ2：N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル - N' - ((4 - (3 - (5 - (2 - ジメチルアミノエチル)カルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素の合成。

DMF (2.5 ml) 中、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-カルボキシピリジル)オキシフェニル)尿素 (0.050 g, 0.011 mmol), N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.22 mg, 0.17 μmol), HOBT (0.028 g, 0.17 mmol), N-メチルモルホリン (0.035 g, 0.28 mmol) および EDCI·HCl (0.032 g, 0.17 mmol) の混合物を室温で一夜攪拌した。得られた溶液を EtOAc (50 ml) と水 (50 ml)との間に分離し、有機層を水 (35 ml) で洗い、乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧濃

縮した。残渣を最少量の CH_2Cl_2 (約 2m l) に溶かし、この溶液へ Et_2O を滴下し、白色沈澱として $\text{N} - (4 - \text{クロロ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}) - \text{N}' - (4 - (3 - (2 - \text{ジメチルアミノエチル})\text{カルバモイル})\text{ピリジル})\text{オキシフェニル} \text{尿素}$ (0.48 g, 84%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.10 (s, 6H), 3.26 (s, H), 7.03 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.69 (s, 1H) 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); HPLC ES-MS m/z 522 ($(\text{M} + \text{H})^+$)

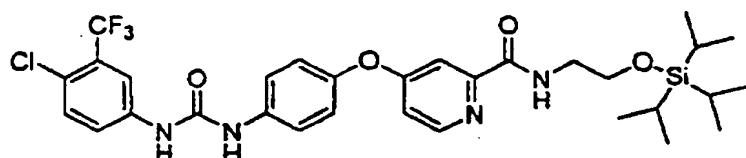
【0234】

D 5. $\text{N} - \omega - (\text{シリルオキシアルキル})\text{アミド}$ の脱保護のための一般の方法。

$\text{N} - (4 - \text{クロロ} - 3 - ((\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}) - \text{N}' - (4 - (4 - (2 - (\text{N} - (2 - \text{ヒドロキシ})\text{エチル})\text{カルバモイル})\text{ピリジル})\text{オキシフェニル} \text{尿素}$ の合成。

【0235】

【化76】



【0236】

無水 THF (2m l) 中の $\text{N} - (4 - \text{クロロ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}) - \text{N}' - (4 - (4 - (2 - (\text{N} - (2 - \text{トリイソプロピルシリルオキシ})\text{エチル})\text{カルバモイル})\text{ピリジル})\text{オキシフェニル} \text{尿素}$ (方法 C 1 a に類似の方法で製造; 0.25 g, 0.37 mmol) 溶液へ、テトラブチルアンモニウムフロライド溶液 (THF 中 1.0 M, 2 m l) を加えた。混合物を室温で 50 分攪拌し、水 (10 m l) で処理した。水性混合物を EtOAc (3×10 m l) で抽出し、有機層を乾燥 (MgSO_4) し、減圧濃縮した。

残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 ; 100%ヘキサンから 40% EtOAc / 60%ヘキサンまでの勾配) により精製し、白色固体として $\text{N} - (4 - \text{クロロ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}) - \text{N}' - (4 - (4 - (2 - (\text{N} - (2 - \text{ヒドロキシ})\text{エチル})\text{カルバモイル})\text{ピリジル})\text{オキシフェニル} \text{尿素}$ (0.019 g, 10%) を得た。

【0237】

以下に上の詳細な実験操作に従って合成した後出の表に掲げた化合物のリストを示す。

例示した化合物の合成 (化合物キャラクタリゼーションについては表を見よ) 【0238】

エントリー 1: 方法 A 13 に従って $4 - (3 - \text{N} - \text{メチルカルバモイルフェノキシ})\text{アニリン}$ を合成した。方法 C 3 に従い、3-t-ブチルアニリンをビス(トリクロロメチル)カーボネート続いて $4 - (3 - \text{N} - \text{メチルカルバモイルフェノキシ})\text{アニリン}$ と反応さ

せ、尿素を得た。

【0239】

エントリー2：方法A13，ステップ1に従って4-フルオロ-1-ニトロゼンとp-ヒドロキシアセトフェノンを反応させ、4-(4-アセチルフェノキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。この化合物を方法A13，ステップ4に従って還元し、4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンを得た。方法C3に従って3-t-ブチルアニリンをビス(トリクロロメチル)カーボネート次に4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンと反応させ尿素を得た。

【0240】

エントリー3：方法C2dに従い、3-t-ブチルアニリンをCD1、次いで方法A8に従って製造した4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0241】

エントリー4：方法B1に従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンを5-t-ブチル-2-メトキシフェニルイソシアネートに変換した。方法A13に従って製造した4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンをこのイソシアネートと反応させ、尿素を得た。

【0242】

エントリー5：方法C2dに従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンをCD1、次いで4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリン(方法A8に従って製造)と反応させ、尿素を得た。

【0243】

エントリー6：方法A3に従って5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンを製造した。方法C2dに従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンをCD1と、次いで5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0244】

エントリー7：方法A2に従って4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンを合成した。方法C2dに従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンとCD1と、次いで4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0245】

エントリー8：方法A13に従って4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリン合成した。方法C2aに従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンをCD1と、次いで4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0246】

エントリー9：方法A3，ステップ2に従い、4-ヒドロキシアセトフェノンを2-クロロ-5-ニトロピリジンと反応させ、4-(4-アセチルフェノキシ)-5-ニトロピリジンを得た。方法A8，ステップ4に従い、4-(4-アセチルフェノキシ)-5-ニト

ロピリジンを4-(4-アセチルフェノキシ)-5-アミノピリジンへ還元した。方法B1に従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1aに従って4-(4-アセチルフェノキシ)-5-アミノピリジンと反応させ、尿素を得た。

【0247】

エントリー10：方法A13, ステップ1に従って4-フルオロ-1-ニトロベンゼンとp-ヒドロキシアセトフェノンを反応させ、4-(4-アセチルフェノキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。この化合物を方法A13, ステップ4に従って4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンへ還元した。方法C3に従い、5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシブチルアニリンをビス(トリクロロメチル)カーボネートと、次いで4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0248】

エントリー11：方法A2, ステップ3aに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2, ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを使用して3-アミノフェノールと反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイルフェノキシ)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法C4に従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンをホスゲンと、次いで3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0249】

エントリー12：方法A2, ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHC1とアンモニアと反応させ、4-クロロ-2-ピリジンカルボキサマイドを生成させた。この化合物を方法A2, ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを使用して3-アミノフェノールと反応させ、3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法C2aに従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンをホスゲンと、次いで3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0250】

エントリー13：方法A2, ステップ3bに従って4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドを合成した。この化合物を方法A2, ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを使用して4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法C2aに従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンをCDIと、次いで4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0251】

エントリー14：方法A2, ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHC1をアンモニアと反応させ、4-クロロ-2-ピリジンカルボキサマイドを生成させた。この化合物を方法A2, ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを用いて4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法C4に従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン

をホスゲン、次いで4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0252】

エントリー15：方法C2dに従い、5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンをCD1と、次いで方法A8に従って製造した4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0253】

エントリー16：方法A5に従い、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-メチルアニリンを合成した。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-メチルアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0254】

エントリー17：方法A6に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンを合成した。方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1aに従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0255】

エントリー18：方法A2,ステップ4に従い、5-アミノ-2-メチルフェノールを方法A2,ステップ3bに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドと反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-4-メチルアニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-4-メチルアニリンと方法C1aに従って反応させ、尿素を得た。

【0256】

エントリー19：方法A2,ステップ3bに従って4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N-エチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1aに従って4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0257】

エントリー20：方法A2,ステップ4に従い、4-アミノ-2-クロロフェノールを方法A2,ステップ3bに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドと反応させ、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-(ピリジルオキシ)-3-クロロアニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方

法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C 1aに従って4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 3 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0258】

エントリー21：方法A 19, ステップ1に従って4 - (4 - メチルチオフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを酸化し、4 - (4 - メチルスルホニルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A 19, ステップ2に従って還元し、4 - (4 - メチルスルホニルフェノキシ) - 1 - アニリンを得た。方法C 1aに従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートを4 - (4 - メチルスルホニルフェノキシ) - 1 - アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0259】

エントリー22：方法A 15, ステップ4に従って4 - (3 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを4 - (3 - カルバモイルフェノキシ) アニリンへ還元した。方法C 1aに従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートを4 - (3 - カルバモイルフェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0260】

エントリー23：方法A 3に従って5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンを合成した。方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。方法C 1aに従ってこのイソシアネートを5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0261】

エントリー24：方法A 2, ステップ3bに従って4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N, N - ジメチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2, ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルアニリンを得た。方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C 1aに従って4 - (2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0262】

エントリー25：方法A 12に従って4 - (1 - オキソイソインドリン - 5 - イルオキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法C 2dに従ってCDI, 次いで4 - (1 - オキソイソインドリン - 5 - イルオキシ) アニリンで処理し、尿素を得た。

【0263】

エントリー26：方法A 13, ステップ1に従って4 - ヒドロキシアセトフェノンを4 - フルオロニトロベンゼンと反応させ、4 - (4 - アセチルフェノキシ) ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A 13, ステップ4に従って還元し、4 - (4 - アセチルフェノキシ) アニリンとし、この化合物を方法A 16に従って4 - (4 - (N -

メトキシ)イミノエチル)フェノキシアニリンHCl塩へ変換した。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1aに従って4-(4-(1-(N-メトキシ)イミノエチル)フェノキシアニリンHCl塩と反応させ、尿素を得た。

【0264】

エントリー27: 4-クロロ-N-メチルピリジルカルボキサマイドを方法A2, ステップ3bに記載したように合成した。このクロロピリジンを方法A2, ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオアニリンと得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、これを4-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと方法C1aに従って反応させ、尿素を得た。

【0265】

エントリー28: 方法A9に従って5-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオンを合成した。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートに変換し、これを方法C1aに従って5-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0266】

エントリー29: 方法A2, ステップ3bに従って4-クロロ-N-メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A2, ステップ4に従って3-アミノチオフェノールと反応させ、3-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、これを方法C1aに従って3-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0267】

エントリー30: 方法A2, ステップ3bに従って4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをイソプロピルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N-イソプロピル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2, ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N-イソプロピルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C1aに従って4-(2-(N-イソプロピルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0268】

エントリー31: 方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)アニリンを合成した。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシア

ネートを方法C 1 aに従って4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (3 - (5 - メトキシカルボニルピリジン) オキシ) フェニル) 尿素を方法D , ステップ1に従って鹹化し、対応する酸を4 - (2 - アミノエチル) モルホリンと方法D 4 , ステップ2に従って結合し、アミドを得た。

【0269】

エントリー32：方法A 1 4に従って4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素とした。N - (5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - (5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシ) フェニル) 尿素を方法D 4 , ステップ1に従って鹹化し、対応する酸を方法D 4 , ステップ2に従ってメチルアミンと結合し、アミドを得た。

【0270】

エントリー33：方法A 1 4に従い、4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンを合成した。方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (3 - (5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシ) フェニル) 尿素を方法D 4 , ステップ1に従って鹹化し、対応する酸を方法D 4 , ステップ2に従ってN , N - ジメチルエチレンジアミンと結合し、アミドを得た。

【0271】

エントリー34：方法A 1 1に従い、4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェノキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1 cに従って3 - アミノピリジンと連結した。

【0272】

エントリー35：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素を得た。この化合物を方法D 1 cに従ってN - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンと結合した。

【0273】

エントリー36：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成

した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル)尿素とし、これを方法D 1 cに従って4 - フルオロアニリンと連結した。

【0274】

エントリー37：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル)尿素とし、これを方法D 1 cに従って4 - (ジメチルアミノ)アニリンと連結した。

【0275】

エントリー38：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル)尿素とし、これを方法D 1 cに従って5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンと連結した。

【0276】

エントリー39：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル)尿素とし、これを方法D 1 cに従って4 - モルホリノアニリンと連結した。

【0277】

エントリー40：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ)アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル)尿素とし、これを方法D 1 cに従ってN - (2 - ピリジル)ピペラジンと連結した。

【0278】

エントリー41：方法A 1 3に従って4 - (3 - (N - メチルカルバモイル)フェノキシ)アニリンを合成した。方法C 3に従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリンをイソシアネートへ変換し、次に(3 - (N - メチルカルバモイル)フェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0279】

エントリー42：方法A2に従って4-(2-N-メチルカルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンを合成した。4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを方法C1aに従って4-(2-N-メチルカルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0280】

エントリー43：方法A2,ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHC1塩をアンモニアと反応させ、4-クロロ-2-ピリジンカルボキサマイドを生成させた。これを方法A2,ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンを生成させた。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0281】

エントリー44：方法A2,ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHC1塩をアンモニアと反応させ、4-クロロ-2-ピリジンカルボキサマイドを生成させた。これを方法A2,ステップ4に従って3-アミノフェノールと反応させ、3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンを生成させた。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを3-(2-カルバモイル-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0282】

エントリー45：方法A2,ステップ3aに従い、4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って3-アミノフェノールと反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを生成させた。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0283】

エントリー46：方法A3に従って5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンを合成した。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0284】

エントリー47：方法A5に従い、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-メチルアニリンを合成した。方法C1eに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0285】

エントリー48：方法15に従い、4-(3-N-メチルスルホニル)フェニルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(3-N-メチルスルホニル)フェニルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0286】

エントリー49：方法A6に従い、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-(ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンを合成した。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0287】

エントリー50：方法A2,ステップ4に従い、5-アミノ-2-メチルフェノールを4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイド(方法A2,ステップ3bに従って合成)と反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ-4-メチルアニリンを得た。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-4-メチルアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0288】

エントリー51：方法A2,ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N-エチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンとした。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(N-エチルカルバモイル)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0289】

エントリー52：方法A2,ステップ4に従い、4-アミノ-2-クロロフェノールを4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイド(方法A2,ステップ3bに従って合成)と反応させ、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ-3-クロロアニリンを得た。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-3-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0290】

エントリー53：方法A19,ステップ1に従い、4-(4-メチルチオフェノキシ)-1-ニトロベンゼンを酸化し、4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A19,ステップ2に従って還元し、4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1-アニリンを得た。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1-アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0291】

エントリー54：方法A15,ステップ1に従い、4-ブロモベンゼンスルホニルクロライドをメチルアミンと反応させ、N-メチル-4-ブロモベンゼンスルホニアミドを得た。方法A15,ステップ2に従い、N-メチル-4-ブロモベンゼンスルホニアミドをフェノールと結合し、4-(4-(N-メチルスルホニル)フェノキシ)ベンゼンを得た。この化合物を方法15,ステップ3に従って4-(4-(N-メチルスルファモイル)フェノキシ)-1-ニトロベンゼンへ変換し、これを方法A15,ステップ4に従つ

て4-(4-N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)アニリンへ還元した。方法C 1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(3-N-メチルスルファモイル)フェニルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0292】

エントリー55：方法A 18, ステップ1に従い、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジンを1-フルオロ-4-ニトロベンゼンと連結し、4-(5-(2-メチル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。このメチルピリジンを方法A 18, ステップ2に従ってカルボン酸へ酸化し、次にエステル化して4-(5-(2-メトキシカルバモイル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A 18, ステップ3に従い、4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンへ還元した。このアニリンを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと方法C 1aに従って反応させ、尿素を得た。

【0293】

エントリー56：方法A 18, ステップ1に従い、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジンを1-フルオロ-4-ニトロベンゼンと連結し、4-(5-(2-メチル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。このメチルピリジンをカルボン酸へ酸化し、方法A 18, ステップ2に従ってエステル化し、4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A 18, ステップ3に従って、4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンへ還元した。このアニリンを方法C 1aに従って4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-メトキシカルボニル)-5-ピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。このメチルエステルを方法D 2に従ってメチルアミンと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-(N-メチルカルバモイル)-5-ピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。

【0294】

エントリー57：方法C 1dに従ってN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-アミノフェニル)尿素を製造した。この化合物をモノメチルイソフタレートと方法D 1aに従って連結し、尿素を得た。

【0295】

エントリー58：方法C 1dに従い、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-アミノフェニル)尿素を製造した。方法D 1aに従い、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-アミノフェニル)尿素をモノメチルイソフタレートと連結し、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-メトキシカルボニルフェニル)カルボキシアミノフェニル)尿素を得た。方法D 2に従い、この尿素をメチルアミンで処理し、対応するメチルアミドを得た。

【0296】

エントリー59：方法A, ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N,N-ジメチル-2-

ピリジンカルボキサマイドを方法A 2 , ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - N , N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを上で得たアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0297】

エントリー6 0 : 方法A 13 , ステップ1に従い、4 - ヒドロキシアセトフェノンを4 - フルオロニトロベンゼンと反応させ、4 - (4 - アセチルフェノキシ) ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法13 , ステップ4に従って4 - (4 - アセチルフェノキシ) アニリンへ還元し、これを方法A 16に従って4 - (4 - (1 - (N - メトキシ) イミノエチル) フェノキシアニリン HCl 塩へ変換した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - フェニルイソシアネートを4 - (4 - アセチルフェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0298】

エントリー6 1 : 方法A 13 , ステップ2に従い、4 - (3 - カルボキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従って4 - (2 - アミノエチル) モルホリンと連結し、4 - (3 - (N - (2 - モルホリニルエチル) カルバモイル) フェノキシ - 1 - ニトロベンゼンを得た。方法A 13 , ステップ4に従い、このニトロベンゼンを4 - (3 - (N - (2 - モルホリニルエチル) カルバモイル) フェノキシ) アニリンへ還元した。方法C 1 aに従い、このアニリンを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ、尿素を得た。

【0299】

エントリー6 2 : 方法A 13 , ステップ2に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従い、1 - (2 - アミノエチル) ピペリジンと連結し、4 - (2 - ピペリジルエチル) カルバモイル) フェノキシ - 1 - ニトロベンゼンを得た。方法13 , ステップ4に従い、これを4 - (3 - (N - (2 - ピペリジリルエチル) カルバモイル) フェノキシ) アニリンへ還元した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (3 - (N - (2 - ピペリジルエチル) カルバモイル) フェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0300】

エントリー6 3 : 方法A 13 , ステップ2に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従い、テトラヒドロフルフリルアミンと連結し、4 - (3 - (N - テトラヒドロフルフリルメチル) カルバモイル) フェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。これを4 - (3 - (N - (テトラヒドロフルフリルメチル) カルバモイル) フェノキシ) アニリンへ還元した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (3 - (N - (テトラヒドロフルフリルメチル) カルバモイル) フェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0301】

エントリー6 4 : 方法A 13 , ステップ2に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) -

1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13, ステップ3に従い2 - アミノメチル - 1 - エチルピロリジンと連結し、4 - (3 - (N - (1 - メチルピロリジニル) メチル) カルバモイル) フェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。これを4 - (3 - (N - (1 - メチルピロリジニル) メチル) カルバモイル) フェノキシ) アニリンへ還元した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (3 - (N - (1 - メチルピロリジニル) メチル) フェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0302】

エントリー65：方法2, ステップ3bのように4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A 2, ステップ4に従って4 - アミノチオフェノールと処理し、4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0303】

エントリー66：方法A 2, ステップ3bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをイソプロピルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N - イソプロピル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2, ステップ4に従い4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N - イソプロピルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (2 - (N - イソプロピルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0304】

エントリー67：方法C 1 eに従い、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - エトキシカルボニルフェニル) 尿素を合成した。この尿素を方法D 3に従って鹼化し、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - カルボキシフェニル) 尿素を得た。これを3 - メチルカルバモイルアニリンと方法D 1 bに従って連結し、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイルフェニル) カルバモイルフェニル) 尿素を得た。

【0305】

エントリー68：方法A 9に従って5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルイソイントリン - 1, 3 - ジオンを合成した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロ) フェニルイソシアネートを5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルイソイントリン - 1, 3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0306】

エントリー69：方法A 2, ステップ3bに従い、4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A 2, ステップ4に従って3 - アミノチオフェノールと反応させ、3 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを3 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニ

リンと反応させ、尿素を得た。

【0307】

エントリー70：方法A10に従い、4-(2-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0308】

エントリー71：方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-メトキシカルボニルピリジル)オキシ)フェニル)尿素を得た。方法D4, ステップ1に従いこれを鹼化し、対応する酸を4-(2-アミノエチル)モルホリンと連結し、アミドを得た。

【0309】

エントリー72：方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-メトキシカルボニルピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。方法D4, ステップ1に従いこれを鹼化し、対応する酸をメチルアミンと連結し、アミドを得た。

【0310】

エントリー73：方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-メトキシカルボニルピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。方法D4, ステップ1に従い、これを鹼化し、対応する酸をN,N-ジメチルエチレンジアミンと連結し、アミドを得た。

【0311】

エントリー74：方法A2, ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHC1塩を2-ヒドロキシエチルアミンと反応させ、4-クロロ-N-(2-N-(2-トリイソプロピルシロキシ)エチルピリジン-2-カルボサマイドを生成させた。方法A17に従い、これを4-アミノフェノールと反応させ、4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシロキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシアニリンを得た。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシロキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシフェニル)尿素を得た。

【0312】

エントリー75：方法A11に従って4-クロロ-(3-カルボキシフェノキシ)アニリ

ンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従って3 - アミノピリジンと連結した。

【0313】

エントリー76：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従ってN - (4 - アセチルフェニル) ピペラジンと連結した。

【0314】

エントリー77：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従って4 - フルオロアニリンと連結した。

【0315】

エントリー78：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従って4 - (ジメチルアミノ) アニリンと連結した。

【0316】

エントリー79：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - (3 - カルボキシフェノキシ) - アニリンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従ってN - フェニルエチレンジアミンと連結した。

【0317】

エントリー80：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - (3 - カルボキシフェノキシ) - アニリンを合成した。方法C 1 f に従って4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従って2 - メトキシエチルアミンと連結した。

【0318】

エントリー81：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - 3 - (カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従って5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンと連結した。

【0319】

エントリー82：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - 3 - (カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従って4 - モルホリノアニリンと連結した。

【0320】

エントリー83：方法A 1 1 に従って4 - クロロ - 3 - (カルボキシフェノキシ) アニリ

ンを合成した。方法C 1 f に従ってこれを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 c に従ってN - (2 - ピリジル) ピペラジンと連結した。

【0321】

エントリー84：方法A 2 , ステップ3 b に従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドHCl塩を2 - ヒドロキシエチルアニリンと反応させ、4 - クロロ - N - (2 - トリイソプロピルシロキシ) エチルピリジン - 2 - カルボキサマイドを得た。方法A 1 7 に従い、このものをトリイソプロピルシリルクロライド次いで4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (4 - (2 - (N - (2 - トリイソプロピルシロキシ) エチルカルバモイル) ピリジルオキシアニリンを得た。これを方法C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (4 - (2 - (N - 2 - トリイソプロピルシロキシ) エチルカルバモイル) ピリジルオキシ) フェニル尿素を得た。

【0322】

エントリー85：方法A 2 に従い、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを合成した。4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを方法B 1 に従って4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 a に従い、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ、尿素を得た。

【0323】

エントリー86：方法A 6 に従い、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロアニリンを合成した。4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを方法B 1 に従って4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0324】

エントリー87：方法A 2 , ステップ4 に従い、4 - アミノ - 2 - クロロフェノールを方法A 2 , ステップ3 b に従って合成した4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドと反応させ、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 3 - クロロアニリンを得た。方法B 1 に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 3 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0325】

エントリー88：方法A 2 , ステップ3 b に従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N - エチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2 , ステップ4 に従って4 - アミノフェノールと反応させ、

4 - (2 - (N - エチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法 B 1 に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法 C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを 4 - (2 - (N - エチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0326】

エントリー 89：方法 A 2 , ステップ 3 a に従って合成した 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 3 - アミノフェノールと反応させ、3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法 B 1 に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートに変換した。方法 C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを 3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0327】

エントリー 90：方法 A 2 , ステップ 4 に従い、5 - アミノ - 2 - メチルフェノールを方法 A 2 , ステップ 3 b に従って合成した 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドと反応させ、3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 4 - メチルアニリンを得た。方法 B 1 に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法 C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを 3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 4 - メチルアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0328】

エントリー 91：方法 A 2 , ステップ 3 b に従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた 4 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N , N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法 B 1 に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法 C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを 4 - (2 - (N , N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0329】

エントリー 92：方法 A 2 , ステップ 3 b に従い、4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 4 - アミノチオフェノールと反応させ、4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンを得た。4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを方法 B 1 に従って 4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法 C 1 a に従い、4 - プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを 4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

た。

【0330】

エントリー93：方法A2，ステップ3bに従い、4-クロロ-N-メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A2，ステップ4に従って3-アミノチオフェノールと反応させ、3-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンを得た。4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを方法B1に従って4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを3-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0331】

エントリー94：方法A10に従い、4-(2-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法B1に従って4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(N-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジンオキシアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0332】

エントリー95：方法A2に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0333】

エントリー96：方法A6に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンを合成した。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アリニンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートに変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0334】

エントリー97：方法A2，ステップ4に従い、4-アミノ-2-クロロフェノールを方法A2，ステップ3bに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドと反応させ、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-3-クロロアニリンを得た。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-3-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0335】

エントリー98：方法A2,ステップ3aに従い、合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って3-アミノフェノールと反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートに変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0336】

エントリー99：方法A2,ステップ3bに従って、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N-エチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アリニンと反応させ、尿素を得た。

【0337】

エントリー100：方法A2,ステップ3bに従って4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N,N-ジメチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法7に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0338】

エントリー101：方法A2,ステップ3aに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って3-アミノフェノールと反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法A1に記載したように2-アミノ-3-メトキシナフタレンを合成した。方法C3に従い2-アミノ-3-メトキシナフタレンをビス(トリクロロメチル)カーボネート次いで3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0339】

エントリー102：方法A2に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法A5に従って5-t-ブチル-2-(2,5-ジメチルピロリル)アニリンを合成し、これを方法C2dに従ってCD1次いで4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

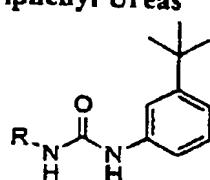
【0340】

エントリー 103：方法 A 2, ステップ 3 b に従って 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを合成した。これを方法 A 2, ステップ 4 に従い、DMF の代りに DMAc を用いて 4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法 C 2 b に従い、3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンと CDI 次いで 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンとの反応はビス(4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素を与えた。

【0341】

以下の表に上の詳細な実験操作に従って合成された化合物を掲げる。

【表1】

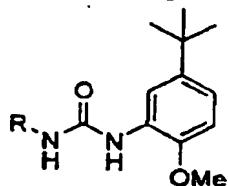
Table 1. 3-*tert*-Butylphenyl Ureas

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
1				0.22	50% EtOAc / 50% hexane	418 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2				0.58	50% EtOAc / 50% hexane	403 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133-135		0.68	100% EtOAc	448 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d

【0342】

【表2】

Table 2.

5-*tert*-Butyl-2-methoxyphenyl Ureas

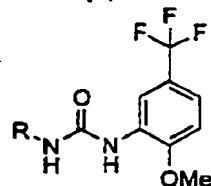
Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
4			5.93			448 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120-122		0.67	100% EtOAc	478 (M+H) ⁺ (FAB)	A8 C2d
6				0.40	50% EtOAc / 50% hexane	460 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3 C2d

7				0.79	50% EtOAc / 50% hexane	446 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
---	--	--	--	------	------------------------	-------------------------------------	------------

【0343】

【表3】

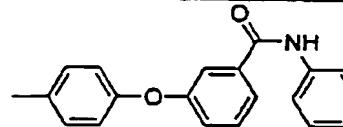
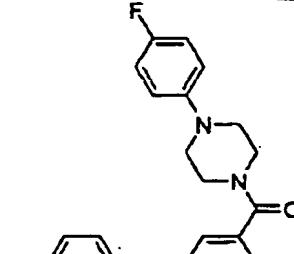
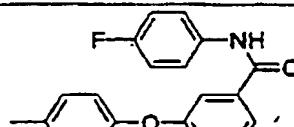
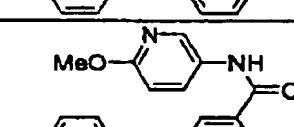
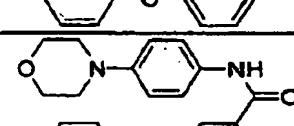
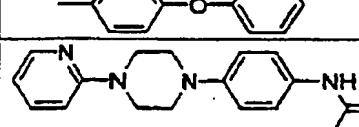
Table 3. 5-(Trifluoromethyl)-2-methoxyphenyl Ureas



Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. (Source)	Synth. Method
8		250 (dec)				460 (M+H) ⁺ (FAB)	A13 C2a
9		206-208		0.54	10% MeOH / 90% CH ₂ Cl ₂	446 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A3 step 2, A8 step 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	445 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et ₃ N / 98% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et ₃ N / 99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C2a
14		114-117		0.40	1% Et ₃ N / 99% EtOAc	447 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C4

15		232-235		0.54	100% EtOAc	490 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
16		210-213		0.29	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 B1 C1c
17		187-188		0.17	50% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
18				0.48	100% EtOAc	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 step 4, B1 C1a
19		194-196		0.31	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
20		214-216		0.25	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
21		208-210		0.30	50% EtOAc / 50% hexane	481 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19 C2a
22		188-190		0.30	70% EtOAc / 50% hexane	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15, step 4, C1a
23				0.50	70% EtOAc / 30% hexane	472 (M+H)+ (FAB)	A3 B1 C1a
24		203-205		0.13	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a

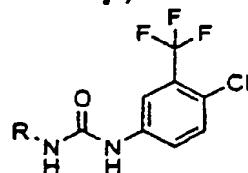
25	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)N)cc2)cc1</chem>			0.09	75% EtOAc / 25% hexane	458 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)Nc3ccc(*)cc3)cc2)cc1</chem>	169-171		0.67	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 step1, A13 step4, A16, B1, C1a
27	<chem>*c1ccc(Sc2ccc(C(=O)Nc3ccc(*)cc3)cc2)cc1</chem>	218-219		0.40	50% EtOAc / 50% pet ether	477 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 step3b, A2 step4, B1, C1a
28	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)NMe)cc2)cc1</chem>	212-214		0.30	40% EtOAc / 60% hexane		A9 B1 C1a
29	<chem>*c1ccc(Sc2ccc(C(=O)NMe)cc2)cc1</chem>			0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 step3b, A2 step4, B1, C1a
30	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)NPr)cc2)cc1</chem>	210-211					A2 B1 C1a
31	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)NCCN3CCOCC3)cc2)cc1</chem>	210-204		0.43	10% MeOH / CH2Cl2		A14 B1 C1a D4
32	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)NMe)cc2)cc1</chem>	247-249		0.57	10% MeOH / CH2Cl2		A14 B1 C1a D4
33	<chem>*c1ccc(Oc2ccc(C(=O)NCCNMe)cc2)cc1</chem>	217-219		0.07	10% MeOH / CH2Cl2		A14 B1 C1a D4

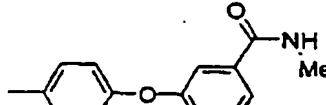
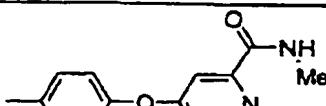
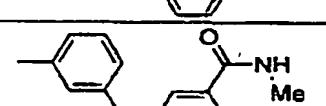
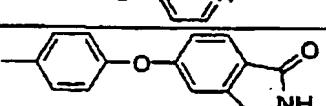
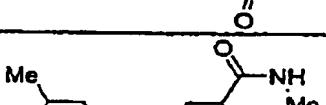
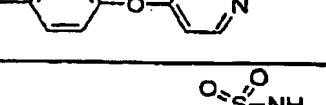
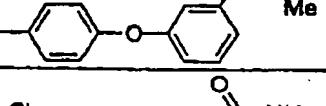
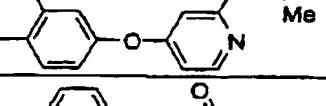
34				0.11	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c
35				0.38	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c
36				0.77	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c
37				0.58	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c
38				0.58	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c
39				0.17	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c
40				0.21	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 Clf D1c

【0344】

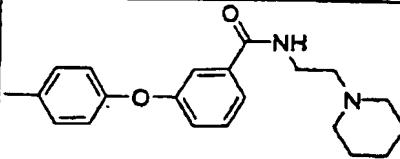
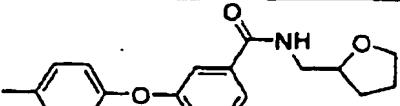
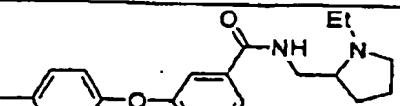
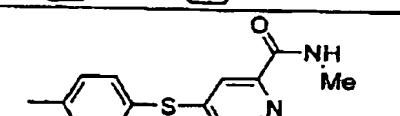
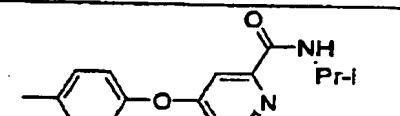
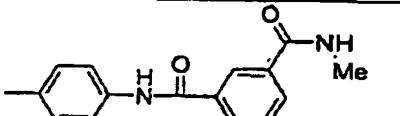
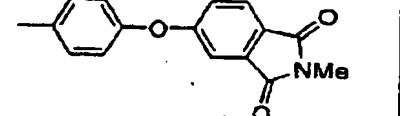
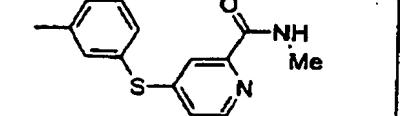
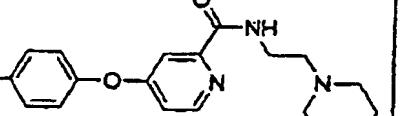
【表4】

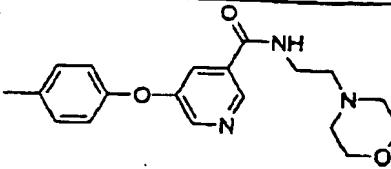
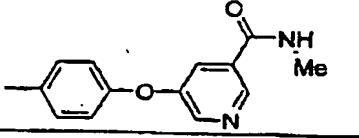
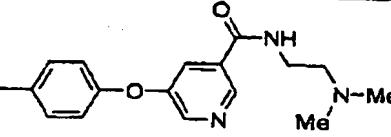
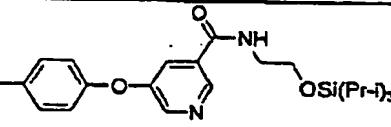
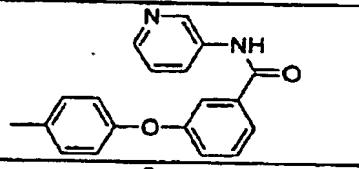
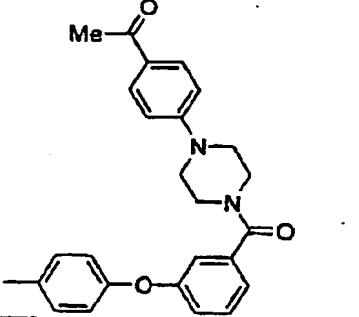
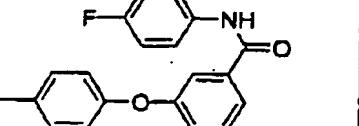
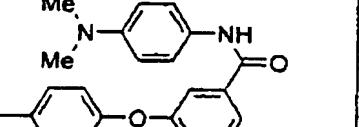
Table 4. 3-(Trifluoromethyl)-4-chlorophenyl Ureas



Entr.	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
41		163-165		0.08	50% EtOAc/ 50% pet ether	464 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc/ 50% pet ether	465 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc/ 50% pet ether	451 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc/ 70% pet ether	451 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc/ 70% pet ether	465 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176-179		0.23	40% EtOAc/ 60% hexane	476 (M+H) ⁺ (FAB)	A3 C1a
47				0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	478 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206-209					A15 C1a
49		147-151		0.22	50% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M-H) ⁻ (HPLC ES-MS)	A2 C1a

51	<chem>CC(=O)Nc1cc(Oc2ccccc2)ccn1</chem>	187-189		0.33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 Cl _a
52	<chem>CC(=O)Nc1cc(Oc2ccccc2)cc(Cl)n1</chem>	219		0.18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 Cl _a
53	<chem>CC(=O)[S+]([O-])Nc1cc(Oc2ccccc2)ccn1</chem>	246-248		0.30	50% EtOAc/ 50% hexane	485 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19, Cl _a
54	<chem>CC(=O)[S+]([O-])Nc1cc(Oc2ccccc2)ccn1</chem>	196-200		0.30	70% EtOAc/ 30% hexane)	502 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15 Cl _a
55	<chem>CC(=O)OCNc1cc(Oc2ccccc2)ccn1</chem>	228-230		0.30	30% EtOAc/ 70% CH ₂ Cl ₂	466 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
56	<chem>CC(=O)Nc1cc(Oc2ccccc2)cc(=O)n1</chem>	238-245					
57	<chem>CC(=O)OC(=O)Nc1cc(Oc2ccccc2)ccn1</chem>	221-222		0.75	80% EtOAc/ 20% hexane	492 (M+H)+ (FAB)	C1d D1a
58	<chem>CC(=O)Nc1cc(Oc2ccccc2)cc(=O)Nc2ccccc2</chem>	247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59	<chem>CC(=O)N(c1cc(Oc2ccccc2)ccn1)C</chem>	198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 Cl _a
60	<chem>CC(=O)N(c1cc(Oc2ccccc2)ccn1)C</chem>	158-160		0.64	50% EtOAc/ 50% pet ether		
61	<chem>CC(=O)Nc1cc(Oc2ccccc2)cc(CN3CCOCC3)n1</chem>	195-197		0.39	10% MeOH/ CH ₂ Cl ₂		A13 Cl _a

62		170-172		0.52	10% MeOH/CH ₂ Cl ₂			A13 C1a
63		168-171		0.39	10% MeOH/CH ₂ Cl ₂			A13 C1a
64		176-177		0.35	10% MeOH/CH ₂ Cl ₂			A13 C1a
65		130-133				487 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)		A2 B1 C1a
66		155						A2 C1a
67		225-229		0.23	100% EtOAc			C1e D3 D1b
68		234-236		0.29	40% EtOAc/60% hexane			A9 C1a
69				0.48	50% EtOAc/50% pet ether	481 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)		
70				0.46	5% MeOH/95% CH ₂ Cl ₂	564 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)		A10 C1a

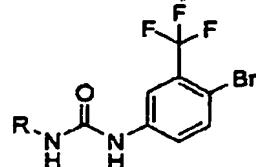
71		199-201		0.50	10% MeOH/CH ₂ Cl ₂		A14 C1a D4
72		235-237		0.55	10% MeOR/CH ₂ Cl ₂		A14 C1a D4
73		200-201		0.21	50% MeOH/CH ₂ Cl ₂		A14 C1a D4
74		145-148					
75				0.12	70% EtOAc/30% hexane 527 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)		A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc/30% hexane		A11 C1f D1c
77				0.74	70% EtOAc/30% hexane		A11 C1f D1c
78				0.58	70% EtOAc/30% hexane		A11 C1f D1c

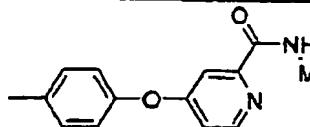
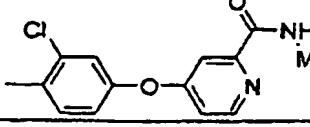
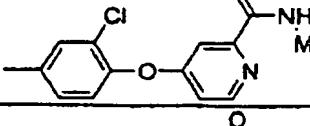
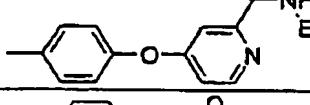
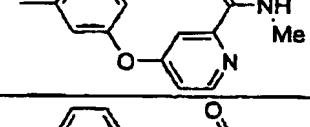
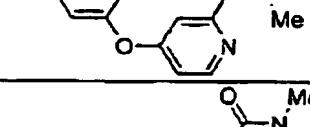
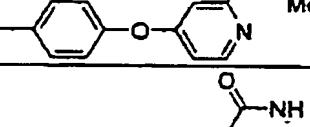
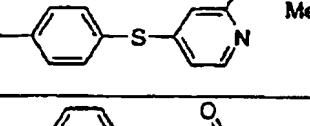
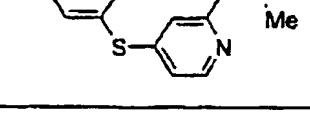
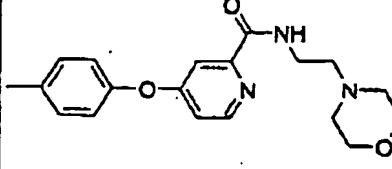
79				0.47	70% EtOAc/30% hexane	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0.18	70% EtOAc/30% hexane	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0.58	70% EtOAc/30% hexane	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
82				0.37	70% EtOAc/30% hexane	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0.19	70% EtOAc/30% hexane		A11 C1f D1c
84		179-183					A2 A17 C1a D5

【0345】

【表5】

Table 5. 3-(Trifluoromethyl)-4-bromophenyl Ureas



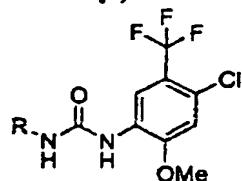
Entrv	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
85		186-187		0.13	50% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
86		150-152		0.31	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A6 B1 C1a
87		217-219		0.16	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
88		183-184		0.31	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc/ 50% pet ether	511 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
91		214-216		0.28	50% EtOAc/ 50% pet ether	522 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 step 3b. A2 step 4. B1. C1a
93				0.46	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H) ⁺ (HPLC ES- MS)	A2 step 3b. A2 step 4. B1. C1a
94		145-150		0.41	5% MeOH/ 95% CH ₂ Cl ₂		A10 B1 C1a

【0346】

【表6】

Table 6.

5-(Trifluoromethyl)-4-chloro-2-methoxyphenyl Ureas



Entrv	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
95		140-144		0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244-245		0.39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 A7 B1 C1a
97		220-221		0.25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0.27	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180-181		0.52	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162-165					A2 A7 B1 C1a

【0347】

【表7】

Table 7. Additional Ureas
(1)

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R _f	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
101		162-165					A1 A2 C3
102				0.10	50% EtOAc/ 50% hexane	442 (M+H) ⁺ (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125-130		0.24	40% EtOAc/ 60% hexane	512 (M+H) ⁺ (FAB)	A2 C2b

【0348】

生物学的実施例 p 38 キナーゼアッセイ 化合物のインビトロ阻害活性は p 38 キナーゼ阻害アッセイを用いて決定された。p 38 活性は 96 ウエルマイクロタイプレートで行ったインビトロキナーゼアッセイを用いて検出された。組み換えヒト p 38 (0.5 μg / mL) をキナーゼバッファー (2.5 mM Hepes, 20 mM MgCl₂, 150 mM NaCl) 中の基質 (ミエリン塩基性タンパク, 5 μg / mL) および化合物と混合した。³³ P 標識 ATP (10 μM) の 1 μCi / ウエルを 100 μL の最終容積へ加えた。反応は 32°C において 30 分行い、1 M HCl 溶液で停止した。基質へ取り込まれた放射能を 1% リン酸溶液を使用して負へ帯電したガラス纖維フィルターパー上へ標識された基質をトラップすることによって決定された。ネガティブ対照は基質プラス ATP のみを含んでいる。

【0349】

例示したすべての化合物は 1 nM ないし 10 μM の間の p 38 IC₅₀ を示した。

【0350】

マウスにおける LPS 誘発 TNF_α 生産 選ばれた化合物のインビボ阻害性質は、ネズミ LPS 誘発 TNF_α 生産インビボモデルを使用して決定された。10 群の BALB/c マウス (Charles River Breeding Laboratories, Kingston, NY) を記録したルートにより担体のみまたは化合物で処理した。1 時間後、エンドトキシン (E. coli i リポポリサッカライド (LPS) 100 μg) を腹腔内 (i .

p.) 投与した。90分後、動物を二酸化炭素窒息により安樂死させ、血漿をヘパリン化試験管中へ心臓穿刺により個々の動物から得た。サンプルを12,500×gにおいて5分4°Cにおいて遠心することにより清澄化した。上清を新しい試験管へ傾しゃし、必要なとき-20°Cで貯蔵した。血清中のTNF α レベルを市販のネズミTNF ELISAキット(Genzyme)を用いて測定した。

【0351】

以上の実施例は、本発明の一般的にまたは特定的に記載された反応剤および/または作業条件をもって以上の実施に用いたそれらに置き換えることによって同様の成功度をもってくり返すことができる。

【0352】

以上の議論から、当業者は本発明の本質的特徴を確かめることができ、そしてその精神および範囲から逸脱することなく、本発明を種々の使用および条件に適応させるため種々の変更および修飾を加えることができる。